

Aus dem Institut für Veterinärhygiene
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. Hartwig

Kreuzreaktionen
bei mit verschiedenen atypischen Mykobakterien
infizierten Meerschweinchen

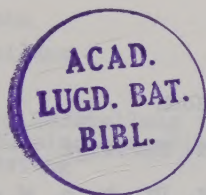
INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des
Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Abdel Monem Awad El-Ahwal
Tierarzt aus
der Vereinigten Arabischen Republik

Berlin 1964
Journal-Nr. 481

Aus dem Institut für Veterinärhygiene
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. Hartwig

Kreuzreaktionen
bei mit verschiedenen atypischen Mykobakterien
infizierten Meerschweinchen



INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des
Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Abdel Monem Awad El-Ahwal
Tierarzt aus
der Vereinigten Arabischen Republik

Berlin 1964
Journal-Nr. 481

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. J. Boch

Referent: Prof. Dr. H. Hartwig

Korreferent: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Lerche

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1964

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
II	Literatur	2
	1. Tuberkulinarten	2
	2. Atypische Mykobakterien	3
	3. Kreuzreaktionen	7
III	Eigene Versuche	15
	1. Problemstellung	15
	2. Material	15
	3. Technik der Herstellung der Sensitine, der Meerschweinchensensibilisierung und der Testung	16
	Ergebnisse	
	A. Einmalige Infektion mit nicht schnellwachsenden Mykobakterien	20
	B. Wiederholte Infektion mit schnell- wachsenden und skotochromogenen Mykobakterien in Kochsalzsus- pension	31
	C. Infektion mit schnellwachsenden und skotochromogenen Mykobakterien in einem Adjuvans	40
IV	Besprechung	47
V	Zusammenfassung	53
VI	Literaturverzeichnis	54

I. Einleitung

Die intrakutane T u b e r k u l i n probe hat sich als zuverlässige diagnostische Methode bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose bewährt. Viele Länder haben mit Hilfe dieser Probe und durch Vernichtung des Erregers im Stall und in der Außenwelt die Rindertuberkulose mit Erfolg bekämpft. Auch in der Deutschen Bundesrepublik kann die Rindertuberkulose praktisch als getilgt angesehen werden.

Rinder können bei der Tuberkulinprobe positiv oder zweifelhaft reagieren, ohne mit bovinen Tuberkelbakterien infiziert zu sein. Solche als unspezifisch oder par- oder heteroallergisch bekannte Reaktionen lassen sich auf eine Infektion mit aviären oder humanen Mykobakterien zurückführen, oder können entstehen, wenn eine Sensibilisierung durch atypische Mykobakterien erfolgt ist.

Den atypischen Mykobakterien wurde in den letzten Jahren eine besondere Beachtung geschenkt, weil sie beim Menschen Lungenkrankheiten hervorrufen, die klinisch, röntgenologisch und pathologisch-anatomisch denen der Tuberkulose gleichen. Doch lassen sich die atypischen Mykobakterien durch kulturelle Untersuchungsmethoden von den typischen Mykobakterien unterscheiden. Sie wirken für Menschen möglicherweise allergen und können im Gegensatz zu den typischen Mykobakterien ubiquitär vorkommen. Sie können vom Rind und anderen Tierarten mit dem Futter und Trinkwasser aufgenommen werden und eine Allergisierung hervorrufen, ohne daß es zu einer Erkrankung kommt. Die Frage erscheint berechtigt, ob die atypischen Mykobakterien bei Tieren öfters allergische Reaktionen gegenüber Säuger- oder Geflügeltuberkulin bedingen, d.h. Kreuzreaktionen induzieren können.

Von Herrn Prof. Dr. H a r t w i g k wurde ich beauftragt, die Häufigkeit von Kreuzreaktionen bei Meerschweinchen, die mit 10 Stämmen atypischer Mykobakterien infiziert worden waren, festzustellen. Meerschweinchen mit weißen Abzeichen sollten mit Stämmen verschiedener atypischer Mykobakterien infiziert werden, um sie nach verschiedenen Intervallen mit homologen und heterologen Sensitinen auf eine Allergie intrakutan zu prüfen.

II. L i t e r a t u r

1. T u b e r k u l i n - A r t e n .

Das Tuberkulin ist ein für den tuberkulösen Organismus hochaktives Stoffwechsel- oder Zerfallsprodukt von Tuberkelbakterien, das aus flüssigen mit Tuberkelbakterien bewachsenen Kulturen gewonnen wird. Das Alt-Tuberkulin, die albumosefreien und die hochgereinigten Tuberkuline sind bekannt.

Das von R. K o c h entwickelte Alt-Tuberkulin wurde durch 6-8 Wochen langes Züchten des Tuberkelbakteriums in einer glyzerinhaltigen Fleischbouillon, Autoklavieren zur Abtötung der Organismen, Filtrieren und Eindampfen auf 1/10 des ursprünglichen Volumens hergestellt. Das Alt-Tuberkulin enthält nicht nur die spezifischen Tuberkulinproteine, sondern auch Eiweißverbindungen der Nährflüssigkeit, Salze und Glycerin. Letztere können die Spezifität der Tuberkulinreaktion verringern.

Tuberkuline aus Tuberkelbakterienkulturen in eiweißfreien synthetischen Nährsubstraten gelten als besonders spezifisch und werden albumosefreie Tuberkuline genannt. Zur optimalen Ausbeutung der spezifischen Grundsubstanz enthalten die synthetischen Nährsubstrate neben Salzen Asparagin. G r e e n (22) gewann durch Ausfällung der Tuberkuloproteine mit Trichlor-essigsäure ein hochgereinigtes Tuberkulin (PPD = purified

protein derivated). Es gilt als besonders spezifisch und in seiner Wirkung gleichbleibend, ermöglicht daher einen Vergleich der Ablesungsergebnisse an gleichen oder verschiedenen Tieren, auch wenn unterschiedliche Zeiträume zwischen der Durchführung der Teste liegen. Nach M e y n (41, 43) soll die Tuberkulinreaktion mit Fällungstuberkulinen oft schwächer sein als mit albumosefreien Volltuberkulinen. Deshalb kommen zweifelhafte Ergebnisse beim gereinigten Tuberkulin häufiger vor. S e e l e m a n n (57, 58) bestätigte diese Erfahrung und vertrat die Auffassung, daß das albumosefreie Tuberkulin eine etwas stärker unspezifische Note besitzt. Für unsere Versuche schien das PPD aus Gründen der Vergleichbarkeit der Ergebnisse besonders geeignet zu sein.

2. Atypische Mykobakterien.

Die Häufung der Nachweise von atypischen Mykobakterien bei Mensch und Tier im letzten Jahrzehnt wird mit der Einführung der tuberkulostatischen Therapie der Tuberkulose und mit in der ganzen Welt an den Kulturen erfolgten Resistenzbestimmungen erklärt; und zwar sollen die Keime eine Resistenz gegenüber den Tuberkulostatika erworben haben. (14)

Ob dem wirklich so ist, erscheint fraglich. Denn es wurden beim Menschen wiederholt Krankheitsfälle beobachtet, bei denen atypische Mykobakterien im Sputum ausgeschieden wurden, ohne daß die Anamnese auf einen Kontakt mit Isoniazid behandelten Personen hinwies. (9)

Andererseits ließen sich aus dem Sputum gesunder (13) und lungenkranker Menschen relativ oft atypische Mykobakterien isolieren (4, 6, 9, 10, 31, 32, 64, 67, 68, 70). Auch in veränderten Lymphknoten von Schweinen wurden säurefeste Mikro-

organismen ermittelt, die im Vergleich zu den typischen Mykobakterien gewisse Unterschiede aufwiesen (3) und als atypische chromogene Mykobakterien bezeichnet wurden (62). Bei einer Frau gelang es, einen säurefesten Keim aus einem Halslymphknoten zu isolieren, der in seinen Eigenschaften dem *M. fortuitum* entsprach (66). Die ebenfalls zu den atypischen Mykobakterien zu stellenden skotochromogenen Mykobakterien gelten als pathogen, obwohl sie beim gesunden Menschen vorkommen können.

Offenbar ist die Existenz dieser Keimarten jahreszeitlich bedingt und spielen Nahrung und Wasser für ihr Vorkommen eine Rolle. In Magenproben des Menschen wurden atypische Mykobakterien häufiger als im Sputum gefunden (35, 51).

Der Nachweis atypischer Mykobakterien im Sputum tuberkulosekranker Patienten erschwert die Diagnostik der aktiven Tuberkulose (67) erheblich, weil diese Lungenerkrankungen klinisch, pathologisch und röntgenologisch nicht von denen durch typische Mykobakterien hervorgerufenen unterschieden werden können (31, 32, 70) und eine eingehende bakteriologische Differenzierung isolierter Mykobakterien erforderlich machen. Bei Tieren wird in noch stärkerem Maße als beim Menschen mit dem Vorkommen atypischer Mykobakterien gerechnet, sodaß die Möglichkeit, daß positive oder fragliche Tuberkulin-Reaktionen durch atypische Mykobakterien induziert sind, groß ist (16, 56). Für die atypischen Mykobakterien ist nachstehendes Differenzierungsschema vorgeschlagen worden (7, 8, 23, 36, 38, 46).

Gruppe I: Photochromogene Mykobakterien. Sie bilden nach Lichtexposition ein gelbes Pigment und umfassen das *M. balnei*, *M. kansasii*, die "Yellow" bacilli u.a.

Gruppe II: Skotochromogene Bakterien, die beim Wachstum ohne Lichtexposition ein gelbes oder orangefarbiges Pigment bilden.

Gruppe III: Langsamwachsende Mykobakterien, die weder im Dunkeln noch im Hellen einen Farbstoff bilden. Zu ihnen gehören die aviumähnlichen Mykobakterien und Battey-Stämme.

Die atypischen Mykobakterien der Gruppen I-II zeichnen sich durch eine Wachstumsgeschwindigkeit aus, die zwischen derjenigen der saprophytären Stämme und des *M. tuberculosis* liegt.

Gruppe IV: Schnellwachsende Mykobakterien. Sie gelten als Saprophyten und bilden anfangs kein Pigment. Später werden die Kolonien weiß-grau oder rötlich bis orange.

Zu Gruppe IV gehören das *M. smegmatis* (20), *M. phlei*, (20), *M. fortuitum* (21, 50), *M. giae* und die Norcadien.

Durch Resistenzbestimmung gegenüber INH (Isoniazid), Streptomycin, PAS (Paraaminosalicylat), Cycloserin (4,4 - diaminodiphenylsulfon) und Conteben und anderen Testen ist es möglich, das *M. avium* und die atypischen Mykobakterien von den humanen und bovinen Stämmen zu unterscheiden (9, 28, 32, 34, 36, 60, 64, 69, 70). Die geringste Resistenz gegenüber Tuberkulostatika besitzen die photochromogenen Stämme, die höchsten Resistenzwerte die aviären und aviumähnlichen Mykobakterien sowie der größte Teil der Stämme der Gruppe IV (34, 66).

Von Meissner (35, 38) wurden die atypischen Mykobakterien auf ihre lokale Pathogenität und Virulenz an Meerschweinchen mit Dosen von 1 mg Feuchtgewicht geprüft. Die atypischen Mykobakterien sind gegenüber Meerschweinchen avirulent (7, 9, 67, 70), wenn sie nicht durch mehrere Passagen an das Meerschweinchen adaptiert worden sind.

Die photochromogenen und Battey - Stämme besitzen für Meerschweinchen eine deutliche örtliche Pathogenität. Sie rufen

Verkäsung der Injektionsstelle und zum Teil der regionalen Lymphknoten hervor, aber sie führen nicht zu Organtuberkulosen. Sie sind also für infizierte Meerschweinchen nicht so virulent, daß sie eine Generalisation herbeiführen (35, 38, 48).

M. ulcerans zeigt nur eine örtliche Pathogenität nach subkutaner Injektion (35, 38).

Unter den skotochromogenen Mykobakterien gibt es wenige Stämme mit örtlicher Pathogenität für Meerschweinchen, die meisten sind apathogen ebenso wie die schnellwachsenden Mykobakterien.

Obwohl Unterschiede zwischen der Avium- und aviumähnlichen Gruppe bestehen, ist eine scharfe Abgrenzung der einzelnen Keimarten unmöglich. Deshalb bezeichnet *M e i s s n e r* (37) die aviumähnliche Mykobakteriengruppe als "aviäre Mykobakterien von schwacher Virulenz" Tieren gegenüber. Das *M. fortuitum* ist gegenüber Meerschweinchen apathogen (28, 66), ebenso vermochten die saprophytischen schnellwachsenden Mykobakterien selbst bei einer Injektionsmenge von 25 mg je Meerschweinchen keine Veränderungen hervorzurufen (65). Wenn jedoch lebende *M.-phlei*-Organismen und nicht chromogene saprophytische Stämme, die aus dem Sputum isoliert wurden, in flüssigem Paraffin suspendiert, Meerschweinchen injiziert wurden, kam es zu schweren tuberkuloseähnlichen Veränderungen in den Lungen und sonstigen Organen (26). Das gleiche war der Fall beim *M. phlei*, wenn es in tierischem Fett verimpft wurde (27).

Werden infizierte Meerschweinchen innerhalb verschiedener Zeiträume nach der Infektion getötet, nimmt nach *M e i s s n e r* (35) bei den echten virulenten Tuberkelbakterien die Zahl der isolierbaren Kolonien bis zur Beendigung des Versuches kontinuierlich zu. Bei den INH-resistenten Tuberkelbakterien,

bei den photochromogenen Mykobakterien, *M. avium*, *M. ulcerans* und den *avium*-ähnlichen Stämmen vom Battey-Typ steigen dagegen die Koloniezahlen anfangs zwar ebenfalls an, aber nur bis zu etwa 14 Tagen. Nach etwa 3 Wochen fängt die Zahl der Kolonien an abzunehmen, bis nach 2-3 Monaten aus Milz, Leber und Lunge keine Bakterien mehr kultivierbar sind. Die skotochromogenen Stämme und die Stämme der Gruppe IV rufen im Gegensatz zu den beiden vorherigen Gruppen in keinem Fall eine stets gleichbleibende Keimzunahme hervor, nicht einmal im Inguinal-lymphknoten.

3. Kreuzreaktionen

Trotz der Bewährung der Tuberkulinprobe im Kampf gegen die Rindertuberkulose in allen Ländern hat das Problem der unspezifischen Tuberkulinreaktionen nicht an Bedeutung verloren (11, 15, 19, 29, 30, 39, 40, 41).

Nach M e y n (41, 44) und M e y n und S c h i e s s e r (40) sind solche Reaktionen auf eine Infektion mit aviären oder anderen Mykobakterien zurückzuführen und als Fehlerquelle der Tuberkulinreaktion zu berücksichtigen. Das Zustandekommen der parallergischen Reaktion wird mit der Annahme erklärt, daß alle Arten der Gattung *Mycobacterium*, gleichgültig, ob pathogene oder apathogene gemeinsame Antigenkomponenten besitzen, die zu einer unterschiedlich starken Sensibilisierung des Organismus führen können.

Nach K a r l s o n (24) haben die aviären Tb-Bakterien in einem größeren Maße mit atypischen Mykobakterien Antigengemeinschaften als mit den Säugerstämmen. S c h a a f (52) stellte fest, daß nur ein Drittel der paratuberkulösen Tiere auf Rindertuberkulin zweifelhaft oder positiv reagier-

te, die Erfassung mit dem Geflügeltuberkulin hingegen sehr gut war, sodaß eine Unterscheidung von der bovinen oder humanen Tuberkulose möglich war. Schwierig war dagegen die Unterscheidung von der Dermatitis nodosa (skin lesion). Gruppenreaktionen mit den verschiedenen M y k o - b a k t e r i e n - Antigenen geben eine Erklärung für die übergreifenden Reaktionen (41, 42, 52).

Nach S c h a a f (6, 7, 53, 54) stehen die Dermatitis nodosa- Erreger in ihren allergenen Eigenschaften zwischen dem M. bovis einerseits und dem M. avium und paratuberculosis andererseits.

Nach S t ö c k l und M a t h o i s (61) sind die Kreuzreaktionen auf immunologische Beziehungen der Mykobakterien untereinander zu erklären.

G r e e n (22) konnte zeigen, daß aus M. tuberculosis, M. bovis, M. avium, M. phlei und M. paratuberculosis hergestelltes PPD Kreuzreaktionen zeigte, wenn es an Meerschweinchen, die mit den heterologen Stämmen sensibilisiert worden waren, getestet wurde. Allerdings benötigte er zur Erzielung der Kreuzreaktion bei Meerschweinchen, die mit M. bovis sensibilisiert worden waren, 150 Einheiten PPD von M. phlei gegenüber 1 Einheit des PPD von M. bovis. Am geringsten war der Unterschied zwischen PPD von M. avium und M. paratuberculosis, denn 3 Einheiten vom PPD des M. avium entsprachen 1 Einheit von PPD des M. paratuberculosis bei den mit M. paratuberculosis sensibilisierten Meerschweinchen.

H. M ü l l e r (45) stellte an 10 Meerschweinchen, die massiv mit M. phlei, subkutan oder oral infiziert worden waren, fest, daß 2 Meerschweinchen gegenüber Geflügeltuberkulin positiv und 3 Meerschweinchen fraglich reagierten. Bei einer massiven Infektion von 10 Meerschweinchen mit M. lacticola kam es zu

einer Steigerung der Hautempfindlichkeit gegenüber Rindertuberkulin. Bei der 1. Ablesung p.i. reagierten von 5 subkutan infizierten Meerschweinchen je 1 Tier positiv für Säugertuberkulin und Geflügeltuberkulin, ferner 1 Tier zweifelhaft für Rindertuberkulin und 3 Tiere zweifelhaft für Geflügeltuberkulin. 32 Tage p.i. reagierten 1 Meerschweinchen positiv für Säugertuberkulin und 3 Meerschweinchen positiv für Geflügeltuberkulin, je 2 Meerschweinchen zweifelhaft für Rindertuberkulin und Geflügeltuberkulin. Die perorale Infektion von 5 Meerschweinchen mit *M. lacticola* induzierte weder für Geflügeltuberkulin noch Rindertuberkulin eine positive Reaktion. Nach M e y n (43) sollen apathogene Mykobakterien wie *M. phlei* und *M. lacticola* bei Rindern und kleinen Tieren keine Tuberkulinempfindlichkeit bewirken. Das gleiche stellte T a r s h i s (63) fest, der saprophytäre Mykobakterien Meerschweinchen einspritzte. B e d e r k e (5) fütterte 25 Meerschweinchen 10 Tage lang täglich mit 1ml Suspension von *M. phlei*, *M. lacticola* und *M. smegmatis* und testete die Meerschweinchen 30 und 60 Tage p.i. auf die erfolgte Sensibilisierung. Sämtliche Meerschweinchen reagierten auf M y c o i n (= Sensitin aus den 3 Infektionsstämmen) und Geflügeltuberkulin positiv, auf Rindertuberkulin dagegen negativ. Im zweiten Versuch wurden die 25 Tiere und 10 weitere Meerschweinchen auf die gleiche Art infiziert. Eine 60 Tage p.i. durchgeführte Testung mit den gleichen Sensitinen hatte ein negatives Ergebnis. Der Autor glaubte, daß die saprophytären Mykobakterien nur so lange eine Allergie gegenüber Mykobakterien und Geflügeltuberkulin induzieren, als der Körper lebende Mykobakterien beherbergt. Wie F r e e r k s e n (14) feststellte, sind die allergenen Leistungen der atypischen Stämme noch bei weitem nicht genügend erforscht. Dies ist darauf zurückzu-

führen, daß die allergen wirksamen Bestandteile des Bakterienleibes noch nicht sicher chemisch definiert werden können.

Bei Versuchen von F r e e r k s e n mit Meerschweinchen (14) war die Tuberkulinreaktion mit gereinigtem Tuberkulin H o e c h s t nach intrakutaner Vaccination mit lebenden photochromogenen, skotochromogenen und B a t t e y - Stämmen (1mg Feuchtgewicht) nicht regelmäßig und nur selten stark positiv.

T a r s h i s (63) konnte Meerschweinchen mit Stämmen von chromogenen Mykobakterien gegen PPD geringfügig sensibilisieren. Seine Kreuz-Sensibilisationsversuche ließen auf eine immunologische Beziehung zwischen den humanen und chromogenen Mykobakterien schließen. Der Autor nimmt an, daß die chromogenen Stämme innerhalb der Säuger- und saprophytären Gruppe eine Mittelstellung einnehmen.

O c h i (47) fand bei apathogenen Mykobakterien untereinander verwickelte Beziehungen. Er teilte die untersuchten atypischen Mykobakterien in 2 Hauptgruppen, nämlich die saprophytäre und aviäre Gruppe.

Nach L i n d (33) besteht eine enge serologische Beziehung zwischen *M. avium* und *M. ulcerans* und zwischen *M. balnei* und *M. marinum*. Dagegen lassen sich die ersteren Stämme von den letzteren serologisch trennen. S t ö c k l und M a t h o i s (62) konnten Meerschweinchen mit aus Schweine-lymphknoten isolierten atypischen chromogenen Mykobakterien sensibilisieren, so daß sie auf homologes Stammsensitin und Geflügeltuberkulin stark positiv reagierten.

F r e e r k s e n , L a u t e r b a c h , R o s e n f e l d und W o l t e r (17) führten an Meerschweinchen und Rindern, die sie mit atypischen Mykobakterien infiziert hatten, Intra-kutanteste mit homologen und heterologen S^ensitinen durch.

Es wurden insgesamt 8 Infektionsstämme (1 photochromogener, 2 skotochromogene, *M. fortuitum*, *balnei*, *avium*, 1 Battey-Stamm und 1 Stamm H 37 Ra) verwendet und aus diesen Stämmen Sensitine hergestellt. Die Infektion von 5 Meerschweinchen jeder Infektionsgruppe erfolgte mit Keim-Suspensionen von 10 mg/1 ml je Tier subkutan, der Intrakutantest am 12. und 20. Tag p.i. sowie am 123. Tag p.i. Bewertet wurden bei der Ablesung des Intrakutantestes der Durchmesser der Reaktion ohne Berücksichtigung der Dicke des Oedems und der Intensität der Rötung. Das Ergebnis war folgendes: Die mit einem photochromogenen Stamm infizierten Tiere reagierten ausschließlich auf das homologe Sensitin. Vereinzelte und schwache Hautreaktionen auf heterologe Sensitine waren bei den Meerschweinchen vorhanden, die mit *M. fortuitum*, *balnei*, dem skotochromogenen Stamm und dem Stamm H 37 Ra infiziert worden waren. Mehrfachreaktionen unterschiedlicher Stärke fanden sich nach Infektion mit einem skotochromogenen Stamm; das homologe Sensitin ergab aber bei jedem Tier die stärkste Reaktion. Bei dem aviären Stamm und dem Battey-Stamm kam es zu Mitreaktionen gegenüber heterologen Sensitinen, wobei die Stärke des homologen Sensitins nicht besonders hervortrat.

In einer späteren Nachtestung aller Infektionsgruppen am 123. Tag p.i. mit gereinigtem Säuger-Tuberkulin (GT = 500 TE_x) kamen positive Reaktionen in wechselnder Höhe neben negativen Reaktionen vor. Diese Feststellung stand in Übereinstimmung mit Erfahrungen an einem größeren Tiermaterial, das zur Prüfung der Vaccinationsleistung von "atypischen" Mykobakterien gegenüber tuberkulösen Infektionen gedient hatte.

M. avium, *balnei*, die skotochromogenen, photochromogenen

und Battey-Stämme verursachten bei Gruppen von Meerschweinchen keine einheitlichen Reaktionen auf Säugertuberkulin, vielmehr fanden sich zwischen negativen und positiven Reaktionen alle Zwischenstufen. Bei einigen Stämmen wurden keine positiven Reaktionen auf Säugertuberkulin beobachtet z.B. bei *M. fortuitum*, *phlei*, *smegmatis*, *paratuberculosis* und dem *Friedmann*-Stamm (Utilin).

Freerksen und Mitarbeiter sind der Ansicht, daß die Aufnahme von Mykobakterien verschiedener Art mit sehr unterschiedlicher Virulenz und ganz unabhängig davon zu positiven Reaktionen auf das üblicherweise verwendete Tuberkulin in den üblichen Dosen führen kann und in den weit- aus meisten Fällen auch tut. Die Autoren folgern daraus, daß positive Tuberkulinreaktionen nicht immer und ausschließlich das Bestehen einer Tuberkulose als Krankheit oder auch nur die Sensibilisierung durch echte Tuberkelbakterien anzeigen.

Die Autoren glauben, daß alle von ihnen geprüften Stämme für das Meerschweinchen nach subkutaner Infektion unterschiedlich und schwach virulent sind und einen bald regressiv werdenden Primärkomplex erzeugen.

Freerksen (14) und *Freerksen* und *Meissner* (18) erklären sich "die Induktion einer Tuberkulinreaktion ohne Tuberkulose" nicht in der Induktion von Antikörpern durch Antigene des Mycobakteriums, sondern in der Aufnahme von bestimmten Lipiden, die in allen Mykobakterien vorkommen. Die Zellen erlangen hierdurch die Fähigkeit zur Reaktion mit Tuberkuloproteinen. Die Begriffe "spezifisch" und "unspezifisch" können nach *Freerksen et. al.* nur in dem Sinne verwendet werden, daß alle Tuberkulolipid-Tuberkuloprotein-Reaktionen spezifisch sind. Daraus ist zu folgern, daß eine positive Reaktion nicht unbedingt eine

tuberkulöse Erkrankung, sondern auch eine Sensibilisierung durch mykobakterielle Lipide anzeigt. Für die diagnostische Praxis ergibt sich die Notwendigkeit zwischen mykobakteriell bedingter Erkrankung und Sensibilisierung zu unterscheiden und als unspezifisch jene Fälle abzusondern, bei denen mykobakterielle Lipide nicht beteiligt sind. Die Autoren glauben, daß der Tuberkulinsimultantest eine Identifizierung des die Sensibilisierung induzierenden Mykobakterienstammes ermöglicht, und daß die unterschiedlichen Sensibilisierungsleistungen der verschiedenen Mykobakterienstämme zur Aufklärung epidemiologischer Fragen herangezogen werden können.

A f f r o n t i (1) stellte bei sensibilisierten Meerschweinchen gegenüber PPD und anderen Sensitinen von atypischen Mykobakterien (1 M. kansasii, 2 Stämme von M. battey) Kreuzreaktionen fest, jedoch waren die Reaktionen gegenüber dem homologen PPD besonders stark ausgeprägt. W e l l s , A g u i s und S m i t h (66) fanden gegenüber "Alt-Tuberkulin" keine, dagegen eine sehr deutliche Hautempfindlichkeit gegenüber dem aus M. fortuitum hergestelltem Sensitin.

S c h m i d t (55) injizierte einen Rhesusaffen photochromogene Mykobakterien in großen Dosen in die Luftröhre. Der Hauttest ergab gegenüber dem Alttuberkulin eine stärkere Reaktion als gegenüber einem Sensitin, das aus dem homologen photochromogenen Stamm hergestellt worden war.

A r o n s o n und K r a u s (2) stellten fest, daß beim Menschen die Reaktion auf die Proteine der atypischen Mykobakterien im allgemeinen weniger deutlich ausgeprägt waren als auf das Alttuberkulin und schneller verschwanden.

P o n g e r (49) hingegen erwähnte Fälle, bei denen die intrakutane Reaktion mit Alttuberkulin negativ war, jedoch mit Sensitinen aus photochromogenen Mykobakterien positiv ausfiel.

K e n d i g (25) fand beim Hauttest mit PPD an 2000 Kindern

53 positive Reaktionen. In 14 Fällen handelte es sich um unspezifische Reaktionen, die der Autor auf eine Infektion mit atypischen Mykobakterien zurückführte. Zur Abgrenzung der unspezifischen oder parallergischen Tuberkulinempfindlichkeit beim Menschen verwendeten E d w a r d s und P a l m e r (12) aus verschiedenen Mykobakterienstämmen hergestellte Sensitine.

Zwecks Prüfung der allergisierenden Wirkung der atypischen Mykobakterien auf den Rinderorganismus haben F r e e r k - s e n und L a u t e r b a c h (14, 16) tuberkulinnegative Kälber mit 9 verschiedenen atypischen Stämmen wie dem M. fortuitum, M. balnei, M. marinum, einem Battey-Stamm, einem photo-, skotochromogenen und einem aviumähnlichen Stamm subkutan, intrakutan und oral infiziert. Bei dem Battey-Stamm, dem M. balnei, dem photochromogenen und Fortuitum-Stamm kam es gegenüber Säugertuberkulin und Geflügeltuberkulin wiederholt zu positiven Reaktionen. Wenn keine weiteren Nachinfektionen mit den Keimen erfolgten, klangen diese Reaktionen nach längerer oder kürzerer Zeit ab (17).

S c h u h w e r k (56) infizierte 6 Kälber intravenös oder oral mit 3 Stämmen atypischer Mykobakterien. Die Infektion mit einem photochromogenen Mykobakterienstamm (M. kansasii) führte zu einer 2¹/₂ Monate anhaltenden Sensibilisierung gegenüber Rinder-Einheitstuberkulin und verdünntem Rindertuberkulin, die stärker war als die Sensibilisierung gegenüber Geflügeltuberkulin. Die Infektion mit anderen "atypischen" Stämmen (1 "Battey-Stamm", 1 aus Schweinelymphknoten isolierter Stamm) rief dagegen eine wesentlich stärkere Hautempfindlichkeit für Geflügeltuberkulin als für Rindertuberkulin hervor. Bei den mit atypischen Mykobakterien infizierten Kälbern konnten 4 Monate p.i. keine tuberkulösen Veränderungen festgestellt werden.

III. E i g e n e V e r s u c h e

1. Problemstellung:

Ziel der Arbeit war festzustellen, ob sogenannte Mykobakterien nach Injektion in Meerschweinchen bei diesen eine Allergie hervorrufen, die durch die intrakutane Hautprobe nachweisbar ist. Die Hautprobe war mit Tuberkulin einerseits und Sensitinen aus atypischen Mykobakterien andererseits durchzuführen um zu erfahren, bei welchen Infektionsstämmen oder Sensitinen mit positiven Reaktionen zu rechnen war und wie oft übergreifende Reaktionen vorkamen.

Durch Wiederholung der Infektionen, Wechsel des Infektionsmodus oder Verwendung eines Adjuvans sowie Wiederholung der intrakutanen Testungen in verschiedenen Intervallen sollte nichts unversucht bleiben, um unsere Kenntnisse über das Vorkommen und die Häufigkeit übergreifender Reaktionen zu erweitern. Da das Meerschweinchen ein Versuchstier ist, das wiederholt zur Darstellung allergischer Phaenomene - wie beispielsweise beim Kochschen Grundversuch - benutzt worden ist, hofften wir, daß durch unsere Untersuchungen die Frage, inwieweit bestimmte atypische Mykobakterien bei der unspezifischen Tuberkulinreaktion eine Rolle spielen, weiterhin geklärt werden könnte.

2. Material

Wir bedienten uns folgender 10 atypischer Mykobakterienstämmen, die wir in eine nicht schnellwachsende und eine schnellwachsende Gruppe einteilten:

Zu der nicht schnellwachsenden Gruppe gehörten: *Mycobacterium balnei*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, *M. sp. XXVI* (skotochromogen), *M. paratuberculosis*.

Zu der schnellwachsenden Gruppe gehörten:

M. phlei, *M. lacticola*, *M. giae* und *M. morbificans muris*.

Alle Stämme waren im Institut auf *P e t r a g n a n i* - Nährboden in der Stammsammlung seit mehreren Jahren gehalten und früher aus verschiedenen Instituten bezogen worden.

M. balnei erhielten wir von Herrn *N a s s a l* , Freiburg/Br., *M. ulcerans* stammte ursprünglich aus dem *L i s t e r* - Institut, London. *M. sp.* 678 und 671 wurden im Institut für Veterinärhygiene aus Hunden mit tuberkulösen Veränderungen isoliert und als aviumähnlich bezeichnet. Das *M. sp.* XXVI (skotochromogen) wurde aus tuberkulösen Organen eines Schlachtrindes isoliert.

Das *M. phlei* war ein alter Sammlungsstamm, während das *M. lacticola* früher von dem Bakteriologischen Institut von Dr. *R e n t s c h l e r* , Warthausen zur Verfügung gestellt worden war.

Das *M. giae* war von *D a r z i n s* , Brasilien und das *M. morbificans muris* von dem *L u d o l p h - B r a u e r* - Institut, München bezogen worden.

Die für die Versuche benutzten Meerschweinchen wurden dem Zuchtbestand des Instituts entnommen, der frei von Tuberkulose und anderen Krankheiten war. Die Tiere hatten vor Versuchsbeginn ein Gewicht von 400 g und zeichneten sich durch größere weiße Abzeichen am Rücken und Bauch aus, soweit nicht *A l b i n o* - Meerschweinchen zur Verfügung standen.

3. Technik der Herstellung der Sensitine, der Meerschweinchensensibilisierung und Testung.

Die Sensitine wurden aus den 10 Stämmen der atypischen Mykobakterien nach der Methode von *G r e e n* (27) hergestellt. Wir wählten diese Methode, weil wir von den Sen-

sitinen eine weitgehende Spezifität erwarteten und glaubten, daß die Gewinnung gereinigter spezifischer Tuberkuloseproteine eine wichtige Voraussetzung für die Spezifität der Sensitine sein würde.

Um die verschieden lange Zeit aufbewahrten Kulturen in ihrem Wachstum zu aktivieren, verwendeten wir das D o r s e t sche synthetische Medium in Röhrchen und Erlenmeyerkölbchen. Wir beimpften mit den nicht schnellwachsenden Stämmen 2 Röhrchen oder 1 Kölbchen und mit den schnellwachsenden Stämmen ein Röhrchen je Stamm und benutzten die Kulturen zur Einsaat der für die Sensitinherstellung bereitgestellten Kolben mit 200 ml D o r s e t scher Nährlösung (0,18% KH_2PO_4 , 0,09% Na-Citrat, 0,15% MgSO_4 , 0,03% Eisen-III-Citrat, 1,4% Asparagin, 1% Glukose, 10 Gew.% Glycerin, pH = 7.0). Je Kolben dienten 12 Normalösen des Oberflächenwachstums als I n o c u l u m .

Die G r e e n sche Methode der Sensitin-Herstellung wurde folgendermaßen durchgeführt:

Nach 8-wöchiger Bebrütung der Kolben bei $37,5^\circ \text{C}$ wurden die Kulturen nach Prüfung auf Reinheit (Klarbleiben der Nährlösung, mikroskopische Kontrolle) durch 3-stündiges Erhitzen im Dampftopf abgetötet. Nach Filtration und Verwerfen des auf dem Filterpapier verbleibenden Rückstandes wurde das Filtrat mit $\frac{1}{9}$ seines Volumens mit 40%iger Trichloressigsäure versetzt und im Kühlschrank bei $+4^\circ \text{C}$ über Nacht zum Absetzen stehengelassen. Dann erfolgte ein Absaugen der überstehenden Flüssigkeit, ein Auswaschen des Bodensatzes mit 1%iger Trichloressigsäure und wurde zentrifugiert, um den Bodensatz in 1%iger Trichloressigsäure zu suspendieren und erneut zu zentrifugieren. Das kompakte Protein wurde in 0,3 %iger KH_2PO_4 -Lösung resuspendiert und zentrifugiert. Nach 3maligem Waschen und Zentrifugieren in Aceton wurde

dieses mit dem 10fachen Volumen Äther des gereinigten Proteinderivates versetzt und nach Verdunsten des Äthers pulverisiert. Die Mengen des als Endprodukt erzielten Pulvers variierten bei den einzelnen Stämmen je nach Stärke des Wachstums zwischen 23-928 mg. Sie betrugen bei *M. balnei*...158, *M. ulcerans*...50, *M. sp.* 678...50, *M. sp.* 671...23, *M. sp.* XXVI...66 mg und bei *M. paratuberculosis*...138 mg. Bei den schnellwachsenden Stämmen betrugen die Mengen: bei *M. phlei* ...321, *M. lacticola*...384, *M. giae*...928 und bei *M. moribificans muris*...328 mg.

Zur Auflösung des PPD-(= purified protein derivated) Pulvers diente ein Gemisch von 3 Lösungen und zwar von:

1.) M/15 Na_2HPO_4 in aqua dest.

2.) M/15 KH_2PO_4 " " "

3.) 20 Teile Glycerin, 1 Teil Phenol und 79 Teile aqua dest. 34 % von Lösung 1 wurde in 16 % Lösung 2 und 50 % von Lösung 3 gegeben.

Das Verhältnis von Pulvermenge und Lösung betrug bei *M. balnei*, *M. sp.* XXVI (skotochromogen) und *M. paratuberculosis*, *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. giae* und *M. moribificans muris* 5 mg/ml, bei *M. ulcerans*, *M. sp.* 678 und *M. sp.* 671 2 mg/ml.

Für die Herstellung des für den Tierversuch bestimmten Inoculums wurde die Bakterienmasse 3-5 Wochen alter, auf *P e t r a g n a n i* -Nährboden gewachsener Kulturen mit einer Öse unter sterilen Bedingungen auf sterile Objektträger gebracht, gewogen, mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und im Mörser unter Zusatz des Suspensionsmittels verrieben, so daß sich 1 mg Bakterienfeuchtmasse in 1 ml Lösung befanden.

Die Infektion der Meerschweinchen mit nichtschnellwachsenden in Kochsalzlösung suspendierten Mykobakterien erfolgte in nachstehender Weise:

Je 4 Meerschweinchen wurden mit *M. balnei*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671 mit einer Menge von 1 mg/ml in physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär (i.m.) infiziert.

Zum Intrakutantest dienten die Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. glae*, *M. balnei*, *M. sp. XXVI*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, und *M. avium*ähnlich 671 sowie das Geflügel- und Rindertuberkulin in Mengen von 0,1 ml, wobei je 2 Meerschweinchen jeder infizierten Gruppe 2 und 4 Wochen post infectionem (p.i.) injiziert wurden und die Reaktionen 48 Stunden später abgelesen wurden. Die Zunahme der Hautdicke zwischen 1,0 und 1,5 mm galt als "zweifelhaft" und eine Zunahme der Hautdicke über 1,5 mm als "positiv". Die Zunahme der Hautdicke um weniger als 1 mm wurde als "negativ" bewertet (45). Später wurde die Testung mit den Sensitinen von den nichtschnellwachsenden Mykobakterien und Geflügeltuberkulin wiederholt.

Nach Abschluß der Versuche wurden sämtliche Meerschweinchen durch Entbluten getötet, zerlegt und auf pathologische Veränderungen untersucht. Von jedem Meerschweinchen wurde ein Stück vom Herzmuskel, von der Lunge, der Milz, der Leber und den Nieren sowie Lokalveränderungen nach der Anreicherung mit 9% H_2SO_4 auf Petragnanal-Nährboden überimpft.

E r g e b n i s s e

Die Versuche wurden in 3 Reihen (A-C) durchgeführt. Bei Reihe A wurden je 2 Meerschweinchen mit 5 nicht-schnellwachsenden Mykobakterien (1 mg/ml Feuchtmasse von *M. balnei*, *paratuberculosis*, *ulcerans*, *avium*ähnlich 678 und 671) i.m. infiziert und verschiedene Zeiten nach der Infektion (p.i.) mit den Sensitinen getestet.

Bei Reihe B erfolgte die Infektion mit 4 Stämmen der schnellwachsenden Mykobakterien (*M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae*) und dem skotochromogenen *M. sp. XXVI* während bei Reihe C die Meerschweinchen mit den gleichen Stämmen wie in Reihe B unter Zuhilfenahme eines Adjuvans infiziert und 17 Tage und 4 Wochen p.i. mit den Sensitinen getestet wurden.

A. Ergebnisse des Testes nach einmaliger Infektion mit nichtschnellwachsenden Mykobakterien bei verschiedenen Ablesungszeiten (2 Wochen, 4 Wochen, 40 Tage p.i.)

2 Meerschweinchen, die mit *M. balnei* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. giae*, *M. avium*-ähnlich 678 und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. morbificans muris*:

2 Wo.	4 Wo.	40 Tg.
1 Mee. negativ	2 Mee. negativ	nicht getestet
1 Mee. zweifelhaft		

Sensitin von *M. sp. XXVI*:

2 Mee. negativ	1 Mee. positiv	nicht getestet
----------------	----------------	----------------

Sensitin von *M. balnei* (homolog):

1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. positiv	2 Mee. zweifelhaft
1 Mee. negativ		

Sensitin von M. paratuberculosis:

2 Mee. negativ	1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ	1 Mee. negativ

Sensitin von M. ulcerans:

2 Mee. negativ	2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
		1 Mee. negativ

Sensitin von M. aviumähnlich 671:

2 Mee. negativ	2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
		1 Mee. negativ

Geflügeltuberkulin:

1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.	

2 Meerschweinchen, die mit M. paratuberculosis infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von M. phlei, M. lacticola, M. morbificans muris, M. giae, M. sp. XXVI und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von M. balnei:

2 Mee. negativ	2 Mee. negativ	2 Mee. zweifelh.
----------------	----------------	------------------

Sensitin von M. paratuberculosis:

2 Wo.	4 Wo.	40 Tg.
2 Mee. zweifelhaft	2 Mee. zweifelh.	2 Mee. negativ

Sensitin von M. ulcerans:

2 Mee. negativ	1 Mee. positiv	2 Mee. positiv
	1 Mee. zweifelh.	

Sensitin von M. aviumähnlich 678:

2 Mee. negativ	1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ

Sensitin M. aviumähnlich 671:

1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. positiv	1 Mee. positiv
1 Mee. negativ		1 Mee. zweifelh.

Geflügeltuberkulin:

2 Mee. negativ	2 Mee. positiv	1 Mee. positiv
		1 Mee. zweifelh.

2 Meerschweinchen, die mit *M. ulcerans* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

(1 Mee. war vor Ablauf von 4 Wochen gestorben).

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. XXVI* und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. balnei*:

2 Wo.	4 Wo.	40 Tg.
2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv
----------------	--------------------	----------------

Sensitin von *M. ulcerans*:

1 Mee. positiv	1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
1 Mee. negativ		

Sensitin von *M. avium*ähnlich 678:

2 Wo.	4 Wo.	40 Tg.
1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv	1 Mee. negativ
1 Mee. negativ		

Sensitin von *M. avium*ähnlich 671:

1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
1 Mee. negativ		

Geflügeltuberkulin:

2 Mee. negativ	1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
----------------	----------------	------------------

2 Meerschweinchen, die mit *M. avium*ähnlich 678 infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei* bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

2 Wo.	4 Wo.	40 Tg.
1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. zweifelhaft	1 Mee. zweifelh.
1 Mee. negativ		1 Mee. negativ

Sensitin von *M. ulcerans*:

1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
1 Mee. negativ		1 Mee. negativ

Sensitin von *M. avium*ähnlich 678:

1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelhaft	

Sensitin von *M. avium*ähnlich 671:

1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. negativ

Geflügeltuberkulin:

2 Mee. negativ	2 Mee. positiv	2 Mee. negativ
----------------	----------------	----------------

Rindertuberkulin:

2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelhaft	nicht getestet
	1 Mee. negativ	

2 Meerschweinchen, die mit *M. avium*ähnlich 671 infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. glae* und Rindertuberkulin reagierten bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. sp. XXVI*:

2 Wo.	4 Wo.	40 Tg.
1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. zweifelhaft	nicht getestet
1 Mee. negativ	1 Mee. negativ	

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. negativ	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ		

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

2 Mee. positiv	2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
		1 Mee. negativ

Sensitin von *M. ulcerans*:

2 Mee. positiv	2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
		1 Mee. negativ

Sensitin von *M. avium*ähnlich 678:

2 Mee. positiv	2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
		1 Mee. negativ

Sensitin von *M. avium*ähnlich 671:

2 Mee. positiv	2 Mee. positiv	2 Mee. zweifelh.
----------------	----------------	------------------

Geflügeltuberkulin:

1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. positiv	1 Mee. positiv
1 Mee. negativ		1 Mee. zweifelh.

Ergebnis:

Die mit 5 Stämmen nichtschnellwachsender Mykobakterien infizierten Meerschweinchen wiesen bei Testung mit 12 Sensitinen positive Reaktionen am häufigsten 4 Wochen p.i. auf.

In wenigen Fällen führte der Test schon 2 Wochen p.i. zu einer positiven Reaktion, so bei einem mit *M. ulcerans* infiziertem und dem homologem Sensitin getesteten Meerschweinchen, ferner bei einem mit *M. avium*ähnlich 671 infiziertem und mit den Sensitinen von *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678 und 671 getesteten Meerschweinchen. Die Testung 40 Tage p.i. ließ deutlich eine Verringerung der Reaktionsintensität bei den infizierten Meerschweinchen erkennen, die bei dem 4 Wochen p.i. durchgeführten Test positive Ergebnisse gezeigt haben.

Was den Nachweis übergreifender Reaktionen anbetrifft, so tritt deutlich hervor, daß die mit den 5 Stämmen infizierten Meerschweinchen gegenüber den Sensitinen aus *M. phlei*, *lacticola*, *muris morbificans*, *giae*, *skotochromogen* XXVI und

M. balnei keine besondere Tendenz hatten, positive Reaktionen zu zeigen. Man kann daher wohl annehmen, daß zwischen den 5 Infektionsstämmen und diesen saprophytären atypischen Mykobakterien keine enge Antigenverwandtschaft besteht. Einschränkend ist allerdings zu sagen, daß mit M. balnei infizierte Meerschweinchen gegenüber den Sensitinen von M. skotochromogen sp. XXVI, paratuberculosis und Geflügeltuberkulin positiv reagierten.

Eine enge Antigenverwandtschaft ergibt sich dagegen zwischen M. ulcerans, M. paratuberculosis, M. aviumähnlich 678, 671 und dem M. avium. Dies trat hervor bei den mit M.671 infizierten Meerschweinchen, bei denen die Sensitine von M. paratuberculosis, ulcerans, aviumähnlich 678, 671 und Geflügeltuberkulin in jedem Fall 4 Wochen p.i. positive Ergebnisse zeigten. Auch bei den Meerschweinchen, die mit M. paratuberculosis und aviumähnlich 678 und M. ulcerans infiziert worden waren, war die Häufung der positiven Reaktionen gegenüber den Sensitinen M. ulcerans, aviumähnlich 678, 671 und gegenüber Geflügeltuberkulin 4 Wochen p.i. bemerkenswert. Ebenso kam es bei den mit M. ulcerans infizierten Meerschweinchen gegenüber den Sensitinen von M. ulcerans, aviumähnlich 678, 671 und Geflügeltuberkulin zu positiven Ergebnissen.

Reaktionen gegenüber Rindertuberkulin wurden bei den Meerschweinchen dieser Versuchsgruppe nicht beobachtet.

Ergebnisse des Testes nach einmaliger Infektion mit nicht-schnellwachsenden Mykobakterien bei Testung mit 12 Sensitinen 4 Wochen und 2¹/₂ Monate p.i.:

Der gleiche Versuch wie vorher wurde an je 2 Meerschweinchen für einen Infektionsstamm mit den 5 atypischen Mykobakterienstämmen wiederholt mit einem Intrakutantest 4 Wochen und 2¹/₂ Monate p.i. durchgeführt.

2 Meerschweinchen, die mit *M. balnei* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. avium*-ähnlich 671 bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. lacticola*:

4 Wo.	2 ¹ /2 Mon.
1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	

Sensitin von *M. morbificans muris*:

1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. positiv	2 Mee. negativ
1 Mee. zweifelhaft	

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

2 Mee. zweifelhaft	2 Mee. negativ
--------------------	----------------

Sensitin von *M. ulcerans*:

2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelhaft
	1 Mee. negativ

Sensitin von *M. avium*ähnlich 678:

2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelhaft
	1 Mee. negativ

Geflügeltuberkulin:

1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelhaft
1 Mee. negativ	1 Mee. negativ

Rindertuberkulin:

1 Mee. positiv	1 Mee. negativ
1 Mee. negativ	

2 Meerschweinchen die mit *M. paratuberculosis* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

1 Meerschweinchen war vor Ablauf von 2¹/2 Monaten gestorben.

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. glae* und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. sp. XXVI*:

4 Wo.	2 ¹ / ₂ Mon.
1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. negativ
1 Mee. negativ	

Sensitin von *M. balnei*:

2 Mee. zweifelhaft	1 Mee. negativ
--------------------	----------------

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

1 Mee. positiv	1 Mee. negativ
1 Mee. zweifelhaft	

Sensitin von *M. ulcerans*:

2 Mee. positiv	1 Mee. negativ
----------------	----------------

Sensitin von *M. avium*ähnlich 678:

2 Mee. positiv	1 Mee. negativ
----------------	----------------

Sensitin von *M. avium*ähnlich 671:

2 Mee. positiv	1 Mee. negativ
----------------	----------------

Geflügeltuberkulin:

1 Mee. positiv	1 Mee. negativ
1 Mee. zweifelhaft	

2 Meerschweinchen, die mit *M. ulcerans* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. glae*, *M. sp. XXVI* bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. balnei*:

4 Wo.	2 ¹ / ₂ Mon.
1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. zweifelhaft
1 Mee. negativ	1 Mee. negativ

4 Wo.	2 ¹ /2 Mon.
Sensitin von M. paratuberculosis:	
2 Mee. positiv	2 Mee. zweifelh.
Sensitin von M. ulcerans:	
2 Mee. positiv	2 Mee. zweifelh.
Sensitin von M. aviumähnlich 678:	
2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ
Sensitin von M. aviumähnlich 671:	
2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ
Geflügeltuberkulin:	
2 Mee. positiv	2 Mee. negativ
Rindertuberkulin:	
1 Mee. positiv	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	

2 Meerschweinchen, die mit M. aviumähnlich 678 infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von M. phlei, M. giae und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von M. lacticola:

4 Wo.	2 ¹ /2 Mon.
1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	
Sensitin von M. morbificans muris:	
1 Mee. zweifelhaft	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	
Sensitin von M. sp. XXVI:	
1 Mee. positiv	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	

4 Wo.	2 ¹ /2 Mon.
Sensitin von M. balnei:	
1 Mee. positiv	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	
Sensitin von M. paratuberculosis:	
2 Mee. positiv	2 Mee. zweifelh.
Sensitin von M. ulcerans:	
2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ
Sensitin von M. aviumähnlich 678:	
2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ
Sensitin von M. aviumähnlich 671:	
2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ
Geflügeltuberkulin:	
2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ
2 Meerschweinchen, die mit M. aviumähnlich 671 infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:	
Sensitine von M. phlei, M. lacticola, M. morbificans muris, M. giae und M. sp. XXVI bei allen Ablesungen negativ.	
Sensitin von M. balnei:	
4 Wo.	2 ¹ /2 Mon.
1 Mee. positiv	2 Mee. negativ
1 Mee. zweifelh.	
Sensitin von M. paratuberculosis:	
2 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ

4 Wo.

2¹/2 Mon.

Sensitin von *M. ulcerans*:

2 Mee. positiv

1 Mee. positiv

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. avium*ähnlich 678:

2 Mee. positiv

2 Mee. zweifelh.

Sensitin *M. avium*ähnlich 671:

2 Mee. positiv

2 Mee. positiv

Geflügeltuberkulin:

2 Mee. positiv

2 Mee. zweifelhaft

Rindertuberkulin:

1 Mee. positiv

2 Mee. negativ

1 Mee. negativ

E r g e b n i s s:

Wieder ergibt der Intrakutantest 4 Wochen p.i. die häufigsten positiven Reaktionen. Kreuzreaktionen zwischen *M. paratuberculosis*, *ulcerans*, *avium*ähnlich 678 und 671 und *avium* sind die Regel. Hingegen bleiben die Testungen mit *M. phlei*, *lacticola*, *morbificans* und *gliae* stets negativ oder zweifelhaft.

Bei einem mit *M. balnei* infizierten Meerschweinchen kommt es gegenüber dem homologen Sensitin, Geflügel- und Rindertuberkulin zu einem positiven Ergebnis. Ebenso rufen die Sensitine von *M. sp. XXVI* und *balnei* bei mit *M. avium*ähnlich 678 infizierten Meerschweinchen eine positive Reaktion hervor. Das Sensitin von *M. balnei* reagiert bei einem Meerschweinchen, das mit *M. avium*ähnlich 671 infiziert worden war, ebenfalls positiv. Mit Rindertuberkulin kommt es bei einem mit *M. ulcerans* und *M. avium*-ähnlich 671 zu einer positiven Reaktion.

O b d u k t i o n s - Befunde.

Die mit *M. balnei* infizierten Meerschweinchen wiesen keine mit bloßem Auge erkennbaren pathologisch - anatomischen Veränderungen auf. Die mit *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*mähnlich 678 und *M. avium*mähnlich 671 infizierten Meerschweinchen zeigten lokale eitrige Entzündungsprozesse an den Injektionsstellen an der Innenseite des Schenkels, die $2\frac{1}{2}$ Monate p.i. nahezu abgeheilt waren.

Reisolierung der Infektionskeime:

Bei den *M. balnei* infizierten Meerschweinchen verlief die kulturelle Untersuchung negativ.

Aus den abszessartigen Herden der mit *M. ulcerans*, *avium*-ähnlich 678 und *M. avium*mähnlich 671 p.i. infizierten Meerschweinchen wurden die Erreger 6 Wochen p.i. reiso-
liert.

M. paratuberculosis wurde nur aus 1 Meerschweinchen 6 Wochen p.i. aus der Infektionsstelle und der Lunge, Leber und Milz reisoliert.

Nur aus einem von den mit *M. avium*mähnlich 678 und *M. avium*-ähnlich 671 infizierten Meerschweinchen wurden $2\frac{1}{2}$ Monate p.i. aus den lokalen Veränderungen Erreger reiso-
liert. Bei je einem mit *M. paratuberculosis*, und *M. avium*mähnlich 678 und *M. avium*mähnlich 671 und *M. ulcerans* infizierten Meerschweinchen verlief die kulturelle Untersuchung negativ $2\frac{1}{2}$ Monate p.i.

B. Infektion von Meerschweinchen mit 4 schnellwachsenden Mykobakterienstämmen und einem langsamwachsenden skotochromogenen Mycobakterium.

Je 2 Meerschweinchen wurden mit dem schnellwachsenden *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae* und dem langsamwachsenden skotochromogenen *M. sp. XXVI* in

einer Menge von 1 mg/ml in physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär infiziert und 4 Wochen und 2¹/₂ Monate p.i. mit insgesamt 10 Sensitinen von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671 sowie dem Geflügel- und Rindertuberkulin (5000 TE/0,1 ml H o e c h s t) intrakutan getestet.

Die 2 Meerschweinchen wurden nach der Testung mit den gleichen Stämmen in einer Menge von 10 mg/ml in physiologischer Kochsalzlösung infiziert, wobei die Infektion bei dem einen Meerschweinchen intramuskulär und bei dem anderen intraperitoneal erfolgte.

Je ein weiteres noch nicht im Versuch befindliches Meerschweinchen wurde mit den gleichen Stämmen ebenfalls mit einer Menge von 10 mg/ml intrakutan infiziert.

Die 3 Meerschweinchen jeder Gruppe wurden 2 Wochen p.i. mit den 10 Sensitinen sowie Geflügel- und Rindertuberkulin getestet.

Ergebnisse der Intrakutanteste nach einmaliger Infektion mit 4 schnellwachsenden Mykobakterien und 1 langsamwachsenden skotochromogenem Mykobakterium:

2 Meerschweinchen, die mit *M. phlei* infiziert wurden, zeigten gegenüber den Sensitinen von *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, 4 Wochen und 2¹/₂ Monate p.i. keine Reaktion.

Die Ergebnisse der Ablesungen bei den anderen Sensitinen waren:

Sensitin von *M. phlei*:

2 Wo. p.i.

2 Mee. negativ

2¹/₂ Mon. p.i.

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

2 Wo. p.i.	2 ¹ /2 Mon. p.i.
Sensitin von <i>M. lacticola</i> :	
1 Mee. zweifelh.	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	
Sensitin von <i>M. sp. XXVI</i> :	
2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ
Sensitin von <i>M. balnei</i> :	
2 Mee. zweifelh.	2 Mee. negativ
Sensitin von <i>M. avium</i> ähnlich 671:	
1 Mee. zweifelh.	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	
Geflügeltuberkulin:	
1 Mee. zweifelh.	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	
Rindertuberkulin:	
1 Mee. zweifelh.	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	

2 Meerschweinchen, die mit *M. lacticola* infiziert wurden, zeigten gegenüber den Sensitinen von *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671 und Rindertuberkulin 4 Wochen und 2¹/2 Monate p.i. keine Reaktionen.

Die Ergebnisse der Ablesungen bei den anderen Sensitinen waren:

Sensitin von *M. phlei*

4 Wo. p.i.	2 ¹ /2 Mon. p.i.
2 Mee. zweifelh.	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ

4 Wo. p.i.

2¹/2 Mon. p.i.

Sensitin von *M. lacticola*:

1 Mee. positiv

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

1 Mee. negativ

Sensitin von *M. morbificans muris*:

1 Mee. zweifelh.

2 Mee. negativ

1 Mee. negativ

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. zweifelh.

2 Mee. negativ

1 Mee. negativ

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

1 Mee. zweifelh.

2 Mee. negativ

1 Mee. negativ

Geflügeltuberkulin:

1 Mee. zweifelh.

2 Mee. negativ

1 Mee. negativ

2 Meerschweinchen, die mit *M. morbificans muris* infiziert wurden, zeigten gegenüber den Sensitinen von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. sp. XXVI*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügeltuberkulin und Rindertuberkulin 4 Wochen und 2¹/2 Monate p.i. keine Reaktion.

Die Ergebnisse der Ablesungen bei den anderen Sensitinen waren:

Sensitin von *M. morbificans muris*:

4 Wo. p.i.

2¹/2 Mon. p.i.

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

1 Mee. negativ

Sensitin von *M. giae*:

2 Mee. negativ

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

Sensitin von *M. balnei*:

2 Mee. negativ

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

2 Meerschweinchen, die mit *M. giae* infiziert wurden, zeigten gegenüber den Sensitinen von *M. phlei*, *M. moribificans muris*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügeltuberkulin und Rindertuberkulin 4 Wochen und 2¹/₂ Monate p.i. keine Reaktion.

Bei dem Sensitin von *M. lacticola* kam es zu folgendem Ergebnis:

4 Wo. p.i.	2 ¹ / ₂ Mon. p.i.
2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ

2 Meerschweinchen, die mit *M. sp. XXVI* infiziert wurden, zeigten gegenüber den Sensitinen von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. giae*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügeltuberkulin und Rindertuberkulin 4 Wochen und 2¹/₂ Monate p.i. keine Reaktion.

Bei den anderen Sensitinen kam es zu folgenden Ergebnissen:

Sensitin von *M. moribificans muris*:

4 Wo. p.i.	2 ¹ / ₂ Mon. p.i.
2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ

Sensitin von *M. sp. XXVI*:

1 Mee. zweifelh.	2 Mee. negativ
1 Mee. negativ	

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. zweifelh.
1 Mee. negativ	1 Mee. negativ

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

2 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
	1 Mee. negativ

Ergebnis: Mit 4 Stämmen der schnellwachsenden Mykobakterien (*M. phlei*, *lacticola*, *morbificans muris* und *giae*) und 1 langsamwachsenden skotochromogenen Stamm (*M. sp. XXVI*)

wurden bei Meerschweinchen nach 1maliger subkutaner Infektion keine als eindeutig positiv zu bewertende allergisierende Wirkung gegenüber 10 Sensitinen von schnell- und langsamwachsenden Mykobakterien und Geflügeltuberkulin und Rindertuberkulin 4 Wochen oder 2¹/₂ Monate p.i. erzielt. Nur bei einem mit *M. lacticola* infiziertem Meerschweinchen wurde gegenüber dem homologen Sensitin eine positive Reaktion festgestellt.

Ergebnisse des Intrakutan-Testes nach Infektion oder Reinfektion mit 4 schnellwachsenden Mykobakterien und 1 skotochromogenen Mykobakterium bei verschiedenen Infektionsmodi (intrakutan, oder intramuskulär oder intraperitoneal) mit einer Infektionsmenge von 10 mg/ml.

3 Meerschweinchen, die mit *M. phlei* infiziert waren, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. sp. XXVI*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügel- und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. phlei*:

Intrakutan (Erstinfektion)	Intramusk. (Reinfektion)	Intraperiton. (Reinfektion)
1 Mee. zweifelh.	1 Mee. zweifelh.	1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. lacticola*:

1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
----------------	------------------	----------------

Sensitin von *M. mörbificans muris*:

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
------------------	------------------	----------------

Sensitin von *M. giae*:

1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
----------------	------------------	----------------

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
------------------	----------------	------------------

3 Meerschweinchen, die mit *M. lacticola* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. paratuberculosis*, *M. avium*ähnlich 671 und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. lacticola*:

Intrakutan (Erstinf.) Intramuskul. (Reinf.) Intraperit. (Reinf.)

1 Mee. negativ	1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
----------------	----------------	------------------

Sensitin von *M. morbificans muris*:

1 Mee. negativ	1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
----------------	----------------	------------------

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
------------------	----------------	------------------

Sensitin von *M. ulcerans*:

1 Mee. negativ	1 Mee. negativ	1 Mee. positiv
----------------	----------------	----------------

Sensitin von *M. avium*ähnlich 678:

1 Mee. negativ	1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
----------------	----------------	------------------

Geflügeltuberkulin:

1 Mee. negativ	1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
----------------	----------------	------------------

3 Meerschweinchen, die mit *M. morbificans muris* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügel- und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. morbificans muris*:

Intrakutan (Erstinf.) Intramuskul. (Reinf.) Intraperit. (Reinf.)

1 Mee. zweifelhaft	gestorben	1 Mee. negativ
--------------------	-----------	----------------

3 Meerschweinchen, die mit *M. giae* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Die 12 Sensitine bei allen Ablesungen negativ.

3 Meerschweinchen, die mit *M. sp. XXVI* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügel- und Rindertuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. sp. XXVI*:

Intrakutan (Erstinf.) Intramuskul.(Reinf.) Intraperit.(Reinf.)

1 Mee. zweifelhaft 1 Mee. negativ 1 Mee. negativ

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. zweifelhaft 1 Mee. negativ 1 Mee. negativ

Ergebnis: Reinfektionen mit den 5 Infektionsstämmen bei intramuskulärem und intraperitonealem Infektionsmodus steigerten die Empfindlichkeit gegenüber den 12 Sensitinen nicht wesentlich. Die Reaktionen waren überwiegend negativ, in einzelnen Fällen zweifelhaft. Ein mit *M. lacticola* intraperitoneal nachinfiziertes Meerschweinchen reagierte gegenüber dem Sensitin von *M. ulcerans* positiv.

Eine einmalige intrakutane Infektion bei einer aus je 1 Meerschweinchen bestehenden Versuchsreihe mit den 5 Infektionsstämmen vermochte keine Hautempfindlichkeit den 12 Sensitinen gegenüber zu erzeugen.

Ergebnisse des Intrakutan-Testes nach nochmaliger Wiederholung der Infektion mit 4 schnellwachsenden Mykobakterienstämmen und 1 skotochromogenen *Mycobacterium* 2 Wochen p.i. (Infektionsmenge: 10 mg/ml , Infektionsmodus: intrakutan, intramuskulär, intraperitoneal).

3 Meerschweinchen, die mit *M. phlei* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Die Sensitine von *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei* und Geflügeltuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. phlei*:

Intrakutan	Intramuskul.	Intraperiton.
1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ

3 Meerschweinchen, die mit *M. lacticola* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Sensitine von *M. phlei*, *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei* und Geflügeltuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. lacticola*:

Intrakutan	Intramuskul.	Intraperiton.
1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ	1 Mee. negativ

2 Meerschweinchen, die mit *M. morbificans muris* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Die Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei* und Geflügeltuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. morbificans muris*:

Intrakutan	Intraperiton.
1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ

Sensitin von *M. giae*:

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
------------------	----------------

3 Meerschweinchen, die mit *M. giae* infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Die Sensitine von *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei* bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von *M. phlei*:

Intrakutan	Intramuskul.	Intraperitoneal
gestorben	1 Mee. zweifelh.	1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. lacticola*:

gestorben	1 Mee. zweifelh.	1 Mee. zweifelh.
-----------	------------------	------------------

Geflügeltuberkulin:

Intrakutan	Intramuskul.	Intraperitoneal
gestorben	1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.

3 Meerschweinchen, die mit M. sp. XXVI infiziert wurden, zeigten folgende Reaktionen:

Die Sensitine von M. phlei, M. lacticola, M. morbificans muris, M. giae, M. balnei und Geflügeltuberkulin bei allen Ablesungen negativ.

Sensitin von M. sp. XXVI:

Intrakutan	Intramuskul.	Intraperitoneal
1 Mee. negativ	1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.

Ergebnis:

Wieder kam es nach nochmaliger Infektion mit den 5 Infektionsstämmen nicht zu eindeutig positiven Reaktionen den 12 Sensitinen gegenüber. Lediglich 1 Meerschweinchen, das mit dem skotochromogenen Stamm M. sp. XXVI infiziert worden war, reagierte mit dem homologen Sensitin positiv.

Zerlegungsbefunde bei den infizierten Meerschweinchen.

Die mit M. phlei, M. lacticola, M. morbificans muris, M. giae, M. sp. XXVI infizierten Meerschweinchen zeigten an den Infektionsstellen keine eitrigen Entzündungsprozesse und keine mit bloßem Auge erkennbaren pathologischen anatomischen Veränderungen an den Organen.

Ebenfalls blieben die Versuche, aus den Organen oder Infektionsstellen die Infektionskeime zu reisolieren, ergebnislos.

C. Infektion der Meerschweinchen mit 4 schnellwachsenden Mykobakterien und 1 skotochromogenen Mykobakterium unter Zuhilfenahme eines Adjuvans.

Je 2 Meerschweinchen wurden mit *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae*, *M. sp. XXVI* intraperitoneal infiziert, und zwar erhielten 1 Meerschweinchen eine Menge von 1mg/ml, das andere von 10 mg/ml, in Paraffinöl suspendiert, intraperitoneal injiziert.

Beide Meerschweinchen jeder Infektionsgruppe wurden 17 Tage und 4 Wochen p.i. mit den 12 Sensitinen wie üblich intrakutan getestet.

Ergebnisse der Tests 17 Tage p.i.:

2 Meerschweinchen mit *M. phlei* infiziert:

Sensitine von *M. lacticola*, *M. giae*, *M. sp. XXVI*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671 und Rindertuberkulin negativ.

Sensitin von *M. phlei*:

1 mg/ml	10 mg/ml
1 Mee. positiv	1 Mee. positiv

Sensitin von *M. morbificans muris*:

1 Mee. positiv	1 Mee. positiv
----------------	----------------

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
------------------	----------------

Geflügeltuberkulin:

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
------------------	----------------

2 Meerschweinchen mit *M. lacticola* infiziert:

Sensitine von *M. phlei*, *M. sp. XXVI*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügel- und Rindertuberkulin negativ.

Sensitin von *M. lacticola*:

1 mg/ml	10 mg/ml
1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv

Sensitin von *M. morbificans muris*:

1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv
--------------------	----------------

Sensitin von *M. giae*:

1 mg/ml	10 mg/ml
1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. positiv

Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. negativ
--------------------	----------------

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. negativ
--------------------	----------------

Sensitin von *M. ulcerans*:

1 Mee. zweifelhaft	1 Mee. negativ
--------------------	----------------

2 Meerschweinchen mit *M. morbificans muris* infiziert:

Das mit 10 mg infizierte Meerschweinchen war vor Ablauf der 17 Tage gestorben und fehlt daher in der Aufstellung.

Sensitine von *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*-ähnlich 671, Geflügel- und Rindertuberkulin negativ.

1 mg/ml

Sensitin von *M. phlei*

Sensitin von *M. lacticola*

1 Mee. positiv

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. morbificans muris*

Sensitin von *M. giae*

1 Mee. positiv

1 Mee. positiv

Sensitin von *M. sp. XXVI*

Sensitin von *M. balnei*

1 Mee. zweifelhaft

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. paratuberculosis*

1 Mee. zweifelhaft

2 Meerschweinchen mit *M. giae* infiziert:

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. sp. XXVI*, *M. balnei*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügeltuberkulin und Rindertuberkulin negativ.

Sensitin von *M. morbificans muris*:

1 mg/ml	10 mg/ml
1 Mee. positiv	1 Mee. positiv

Sensitin von *M. giae*:

1 Mee. positiv	1 Mee. positiv
----------------	----------------

2 Meerschweinchen mit *M. sp. XXVI* infiziert:

Das mit 10 mg infizierte Meerschweinchen war vor Ablauf von 17 Tagen gestorben und fehlt daher in der Aufstellung:

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. giae*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678 und Rindertuberkulin negativ.

1 mg/ml

Sensitin von <i>M. morbificans muris</i>	Sensitin von <i>M. sp. XXVI</i>
1 Mee. zweifelh.	1 Mee. positiv

Sensitin von <i>M. balnei</i>	Sensitin von <i>M. avium</i> ähnlich.
1 Mee. zweifelh.	1 Mee. positiv ⁽⁶⁷¹⁾

Geflügeltuberkulin

1 Mee. zweifelh.

Ergebnis:

Die Empfindlichkeit der Meerschweinchen war bei Verwendung von Paraffinöl als Adjuvans deutlich erhöht, und zwar vorwiegend den Sensitinen der Stämme gegenüber, die zur Infektion benutzt worden waren. Es wurden aber auch den heterologen Sensitinen gegenüber positive Reaktionen beobachtet, wie z.B. bei dem mit *M. phlei* infizierten Meerschweinchen eine Reaktion gegenüber dem Sensitin von *M. morbificans muris*, bei den mit *M. lacticola* infizierten Meerschweinchen gegenüber dem Sensitin von *M. morbificans muris* und *giae*, bei dem mit *M. morbificans muris* infizierten Meerschweinchen gegenüber den Sensitinen von *phlei* und *giae* und beiden mit *M. giae* infizierten Meerschweinchen gegenüber dem Sensitin von *M. morbificans muris* und dem

mit *M. sp. XXVI* infiziertem Meerschweinchen gegenüber dem Sensitin von *M. avium*ähnlich 671. Bemerkenswert ist, daß die Reaktionen gegenüber den Sensitinen der nichtschnellwachsenden Mykobakterien (*M. avium*, *paratuberculosis*, *ulcerans*) über "zweifelhaft" nicht hinauskamen und die Reaktionen gegenüber Geflügel- und Rindertuberkulin negativ blieben. Die Infektionsmenge hatte einen die Sensibilisierung steigernden Effekt.

Ergebnisse der Teste 4 Wochen p.i.:

2 Meerschweinchen mit *M. phlei* infiziert:

Sensitine von *M. giae*, *M. balnei*, *M. paratuberculosis*, *M. avium*ähnlich 678, Rindertuberkulin negativ.

Sensitin von *M. phlei*

1 mg/ml	10 mg/ml
1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. lacticola*

1 Mee. positiv	1 Mee. zweifelh.
----------------	------------------

Sensitin von *M. morbificans muris*

1 Mee. negativ	1 Mee. zweifelh.
----------------	------------------

Sensitin von *M. sp. XXVI*

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
------------------	----------------

Sensitin von *M. ulcerans*

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
------------------	----------------

Sensitin von *M. avium*ähnlich 671

1 Mee. positiv	1 Mee. negativ
----------------	----------------

Geflügeltuberkulin

1 Mee. zweifelh.	1 Mee. negativ
------------------	----------------

2 mit *M. lacticola* infizierte Meerschweinchen starben vor Ablauf der 4 Wochen.

2 Meerschweinchen mit *M. morbificans muris* infiziert:

1 mit 10 mg infiziertes Meerschweinchen starb vor Ablauf von 4 Wochen.

Sensitine von *M. phlei*, *M. sp. XXVI*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 671, Geflügeltuberkulin und Rindertuberkulin reagierten negativ.

1 mg/ml

Sensitin von *M. lacticola*:

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. giae*:

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. morbificans muris*: Sensitin von *M. balnei*:

1 Mee. positiv

1 Mee. zweifelh.

2 Meerschweinchen mit *M. giae* infiziert:

Sensitine von *M. balnei*, *M. avium*ähnlich 671 und Rindertuberkulin negativ.

Sensitin von *M. phlei*:

1 mg/ml

10 mg/ml

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. lacticola*:

1 Mee. zweifelhaft

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. morbificans muris*:

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. giae*:

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. zweifelh.

Sensitin von *M. sp. XXVI*:

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

Sensitin von *M. paratuberculosis*:

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

Sensitin von *M. ulcerans*:

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

Sensitin von *M. avium*ähnlich 678:

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

Geflügeltuberkulin:

1 Mee. zweifelh.

1 Mee. negativ

2 Meerschweinchen mit *M. sp. XXVI* infiziert:

1 mit 10 mg infiziertes Meerschweinchen starb vor Ablauf der 4 Wochen.

Sensitine von *M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. balnei*, *M. paratuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*ähnlich 678, *M. avium*ähnlich 671, Geflügel- und Rindertuberkulin reagierten negativ.

Sensitin von *M. sp. XXVI*:

1 mg/ml

1 Mee. positiv

Ergebnis:

Die Reaktion war 4 Wochen p.i. im Vergleich zu den Reaktionen 17 Tage p.i. nicht wesentlich verstärkt.

Wieder trat hervor, daß in der Hauptsache positive Reaktionen gegenüber Sensitinen der schnellwachsenden Mykobakterien - homologen und heterologen - vorkamen. 1 Meerschweinchen, das mit 1 mg/ml *M. phlei* infiziert worden war, reagierte gegenüber dem Sensitin von *M. avium*ähnlich 671 positiv, sonst blieben die Reaktionen gegenüber den Sensitinen aller langsamer wachsenden Mykobakterien unter der positiven Grenze. Zweifelhafte Reaktionen gegenüber Rindertuberkulin kamen in keinem Fall vor.

Ergebnisse der Zerlegung der Meerschweinchen.

Alle infizierten Meerschweinchen wiesen Schwellungen der Organe (Milz, Leber), Verwachsungen mit dem Peritoneum und miliare Herde in Leber, Herz und Lungen auf.

Die Reisolierung der Infektionskeime (*M. phlei*, *M. lacticola*, *M. morbificans muris*, *M. giae* und *M. sp. XXVI*) gelang in jedem Fall.

B e s p r e c h u n g

Die Frage, wie oft die intrakutane Tuberkulinreaktion beim Rind durch atypische Mykobakterien parallergetisch beeinflusst wird, kann nicht umfassend beantwortet werden, da Rinder bisher nur in begrenztem Umfang mit atypischen Mykobakterien infiziert worden sind.

B e d e r k e (5) verwendete für seine Versuche Rinder, die in amtlich tuberkulosefreien Beständen bei den routinemäßig durchgesuchten Wiederholungsuntersuchungen zweifelhaft reagiert hatten. Die Intrakutanprobe mit Rindertuberkulin ergab wiederum zweifelhafte Reaktionen. Mit Geflügeltuberkulin und einem Sensitin aus saprophytären Mykobakterien (M y c o i n) erzielte er bei mehreren Tieren etwa gleichhäufige und gleichstarke Reaktionen. Nach 8 Wochen führte die Nachuntersuchung mit den 3 Sensitinen zu einem negativen Ergebnis.

F r e e r k s e n und L a u t e r b a c h (14, 16) haben tuberkulinnegative Kälber mit dem M. fortuitum, M. balnei, M. marinum, einem Battey-Stamm, einem photo-, skotochromogenen und aviumähnlichen Stamm subkutan, intrakutan und oral infiziert. Mit dem Battey-Stamm, dem M. balnei, den photochromogenen Stämmen und dem M. fortuitum kam es gegenüber dem Säuger- und Geflügeltuberkulin zu einzelnen positiven Reaktionen.

S c h u h w e r k (56) infizierte 6 Kälber intravenös oder oral mit 3 atypischen Mykobakterienstämmen. Eine Infektion mit M. kansasii führte zu einer Sensibilisierung gegenüber Rinder-Einheitstuberkulin, die stärker war als die Sensibilisierung gegen Geflügeltuberkulin. Nach Infektion mit einem Battey-Stamm und einem aus Schweinelymphknoten isolierten Stamm reagierten die Kälber auf Geflügeltuberkulin stärker positiv als auf Rindertuberkulin.

Die Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen, daß mit der Möglichkeit der Induktion von parallergetischen Reaktionen

durch atypische und saprophytäre Mykobakterien beim Rind gerechnet werden muß, derartige Reaktionen aber unter natürlichen Verhältnissen nur selten in Erscheinung treten dürften. Die Ansicht von F r e e r k s e n und L a u t e r b a c h , daß diese Reaktionen als Störfaktoren der intrakutanen Tuberkulinprobe keine überragende praktische Rolle spielen, dürfte zutreffen, wenn man bedenkt, daß mit dem Simultantest eine Möglichkeit der Abgrenzung der paraller-gischen von der spezifischen Reaktion gegeben ist. F r e e r k s e n und L a u t e r b a c h (17) betonen überdies, daß durch atypische Mykobakterien induzierte paraller-gische Reaktionen verschwinden, wenn es gelingt, die Aufnahme der Mykobakterien mit dem Futter oder Wasser zu verhindern. Eine Ausnahme allerdings dürfte jene nicht genau definierbare Gruppe von Mykobakterien bilden, die an der Entstehung der "skin lesion" beteiligt sind. Die Erkennung der paraller-gischen Reaktionen durch diese Mykobakterien kann nur durch eine gewissenhafte klinische Untersuchung gewährleistet werden.

Welche Arten von atypischen Mykobakterien die Fähigkeit besitzen, beim Rind paraller-gische Reaktionen hervorzurufen, ist noch unklar.

Nach den bisherigen Versuchsergebnissen dürften die Spezies aller 4 Gruppen der atypischen Mykobakterien nach F r e e r k s e n paraller-gische Reaktionen bei dieser Tierart hervorrufen können.

Da das Rind als Versuchstier für Infektionsversuche nur begrenzt verwendet werden kann, sind am Meerschweinchen in größerem Umfang experimentelle Infektionen mit verschiedenen Mykobakterien und Testungen mit homologen und heterologen Sensitinen durchgeführt worden.

M ü l l e r (45) stellte an 10 Meerschweinchen, die er mit M. phlei subkutan oder oral infiziert hatte, fest, daß 2

Meerschweinchen gegenüber Geflügeltuberkulin positiv und 3 Meerschweinchen fraglich reagierten. Bei Infektion mit *M. lacticola* kam es bei den Meerschweinchen zu einer Steigerung der Hautempfindlichkeit gegenüber Rindertuberkulin. B e d e r k e (5) fütterte 25 Meerschweinchen 10 Tage lang mit *M. phlei*, *lacticola* und *smegmatis* und stellte fest, daß einzelne Meerschweinchen 30 und 60 Tage p.i. auf *M. y c o i n* und Geflügeltuberkulin positiv reagierten. Auf Rindertuberkulin dagegen waren alle Reaktionen negativ. Bei einer peroralen Reinfizierung der 25 Meerschweinchen und einer peroralen Neuinfizierung von 10 weiteren Meerschweinchen waren die Ergebnisse der intrakutanen Testung mit den drei Sensitinen 60 Tage p.i. negativ. Dieses Ergebnis ist widerspruchsvoll und läßt vermuten, daß bei dem ersten Versuch nicht bekannte Faktoren die Allergisierung der Tiere begünstigt haben dürften.

In einer anderen Arbeit stellte F r e e r k s e n und Mitarbeiter (17) an Meerschweinchen, die mit atypischen Mykobakterien infiziert worden waren, keine positiven Reaktionen gegenüber Rindertuberkulin fest. Die Autoren infizierten je 5 Meerschweinchen subkutan mit 1 photochromogenen, 2 skotochromogenen, *M. fortuitum*, *balnei*, *avium*, 1 Battey-Stamm und einem Stamm H 37 Ra und testeten die Tiere am 12., 20. und 123. Tag p.i. intrakutan mit Sensitinen aus den Infektionsstämmen. Die Versuche ergaben besonders starke Reaktionen gegenüber den homologen Sensitinen, aber es kam auch zu übergreifenden Reaktionen gegenüber den anderen Sensitinen. Dabei trat hervor, daß positive Reaktionen gegenüber Geflügeltuberkulin relativ häufig waren. Das einzige Mykobakterium, das keine übergreifende Reaktion verursacht hatte, war das *M. fortuitum*. Gegenüber Rindertuberkulin kam es bei den infizierten Meerschweinchen wiederholt zu schwach positiven Reaktionen. Doch sind die Autoren der Auffassung, daß derartige

parallergische Reaktionen sich bei Anwendung des Intrakutantestes mit 3 Sensitinen (Säuger-, Geflügeltuberkulin und Mycoïn) beim Rind erkennen lassen.

In vorliegender Arbeit sollten schnell- und langsamer wachsende atypische Mykobakterien auf ihre Fähigkeit, beim Meerschweinchen parallergische Reaktionen gegenüber Rinder- und Geflügeltuberkulin einerseits und Sensitinen, die aus den atypischen Mykobakterien hergestellt worden waren, andererseits hervorzurufen, geprüft werden. Als schnellwachsende Infektionsstämme dienten das *M. phlei*, *lacticola*, *morbificans muris* und *giae*. In diese Gruppe wurde noch ein langsamer wachsender Stamm eines skotochromogenen Mykobakteriums (*M. sp. XXVI*), der aus einem Rind mit Tuberkulose isoliert worden war, einbezogen. Als Spezies der langsamwachsenden Gruppe wurde das *M. balnei*, *ulcerans*, *avium*-ähnlich 678 und 671 und das *M. paratuberculosis* verwendet. Die Prüfung der Meerschweinchen im Intrakutantest erwies sich 4 Wochen p.i. am günstigsten. Sie erfolgte mit 10 nach der Methode von G r e e n hergestellten Sensitinen von *M. phlei*, *lacticola*, *morbificans muris*, *giae*, *sp. XXVI*, *balnei*, *ulcerans*, *avium*-ähnlich 678 und 671 und *paratuberculosis* und einem aus dem Handel bezogenen Geflügeltuberkulin und einem Einheits-Rinder-Tuberkulin (H o e c h s t) mit 5000 TE je Injektionsdosis.

Die für die einzelnen Stämme vorgesehene Zahl Meerschweinchen war gering und betrug 3 oder 2 Meerschweinchen. Wiederholte Infektionen mit den gleichen Infektionsstämmen wurden durchgeführt, um für die Allergisierung optimale Bedingungen zu schaffen.

Die Ergebnisse zeigten, daß der stärkste allergisierende Effekt mit der Infektion der in Paraffinöl suspendierten Mykobakterien erzielt wurde. Die Menge der Bakterien, die 1 oder 10 mg/ml pro Dosis betrug, schien für die Stärke des

allergisierenden Effektes nicht von ausschlaggebender Bedeutung zu sein.

Was die Arten der Mykobakterien in ihrer allergisierenden Wirkung für das Meerschweinchen anbetrifft, so sei hervorgehoben, daß die 4 schnellwachsenden Mykobakterien (*M. phlei*, *lacticola*, *morbificans*, *giae*) und das skotochromogene Mykobakterium *M. sp. XXVI* ohne und mit Adjuvans in keinem Fall eine parallergische Reaktion gegenüber Rindertuberkulin induzierten und zweifelhafte Reaktionen gegenüber Rindertuberkulin sehr vereinzelt beobachtet wurden. Wir möchten daher, obwohl andere Autoren bei ihren Versuchen zu anderen Ergebnissen kamen, annehmen, daß die zu den Versuchen benutzten Mykobakterien keine überragende Bedeutung für die Induzierung von parallergischen Reaktionen gegenüber Rindertuberkulin haben dürften. Auch gegenüber Geflügeltuberkulin wurde bei den mit diesen Mykobakterien infizierten Meerschweinchen keine positive Reaktion ermittelt. Hingegen kamen einzelne positive Reaktionen bei dem Sensitin aus dem *M. avium*ähnlich 671 bei einer Infektion mit *M. phlei* und *M. sp. XXVI* vor. Kreuzreaktionen unter den Stämmen der Mykobakterien *phlei*, *lacticola*, *morbificans muris* und *giae* und ihren Sensitinen wurden wiederholt beobachtet.

Bei den mit den nichtschnellwachsenden Mykobakterien infizierten Meerschweinchen ergab sich eine enge Antigenverwandtschaft zwischen dem *M. balnei*, *paratuberculosis*, *ulcerans*, *avium*ähnlich 678 und 671 einerseits und dem *M. avium* (Geflügeltuberkulin) andererseits. Die positiven Reaktionen traten homolog und heterolog gehäuft auf. Nur bei wenigen Meerschweinchen kam es gelegentlich zu negativen Reaktionen.

Am stärksten waren die Reaktionen stets 4 Wochen p.i. Bei Intrakutantesten 2 ¹/₂ Monate p.i. trat deutlich eine Abschwächung der Reaktionsintensität ein. Man wird, wie F r e e r k s e n und F r e e r k s e n und Mitarbeiter betont haben, annehmen können, daß durch atypische Myko-

bakterien verursachte positive Reaktionen mit Aufhören der Infektion verschwinden und in der Unterbrechung der Infektion ein praktisches anwendbares Mittel vorhanden ist, um derartige parallergische Reaktionen als solche zu erkennen. S i m u l t a n teste mit Rinder-, Geflügeltuberkulin und M y c o i n (Sensitin aus schnellwachsenden Mykobakterien) können zur Abklärung parallergischer Reaktionen weiterhin wertvolle Dienste leisten.

Bei unseren Versuchen mit Meerschweinchen ist es in wenigen Fällen nach einer Infektion mit nichtschnellwachsenden Mykobakterien zu positiven oder zweifelhaften Reaktionen gegenüber Rindertuberkulin gekommen. Dies war der Fall bei einem Meerschweinchen, das mit M. balnei, ulcerans und aviumähnlich 671 infiziert worden war. Zweifelhafte Reaktionen gegenüber Rindertuberkulin wurden durch M. aviumähnlich 678 in 2 Fällen verursacht. Gegenüber Geflügeltuberkulin kam es bei allen 5 Infektionsstämmen (M. balnei, paratuberculosis, ulcerans, aviumähnlich 678 und 671) zu positiven Reaktionen, wobei das M. balnei den übrigen Stämmen an sensibilisierender Kraft geringgradig nachstand.

Es ist kein Zweifel, daß die verwendeten Infektionsmengen und Infektionswege den natürlichen Verhältnissen nicht entsprechen und daher die in unseren Versuchen festgestellte Häufigkeit der übergreifenden Reaktionen keinen Anspruch darauf erheben kann, daß sie für praktische Bedingungen zutrifft. Die an Meerschweinchen durchgeführten Infektionsversuche beweisen aber, daß sowohl die schnell- als auch die langsamwachsenden atypischen Mykobakterien in der Lage sind, allergische Reaktionen gegenüber Rinder- und Geflügeltuberkulin hervorzurufen, und daß eine besondere Sorgfalt angewendet werden muß, um parallergische Reaktionen beim Rind zu erkennen.

Zusammenfassung

- 1) Zwischen den schnellwachsenden atypischen Mykobakterien (*M. phlei*, *lacticola*, *morbificans muris*, *giae*) und dem langsamwachsenden scotochromogenen *Mycobacterium* sp. XXVI sowie den nicht schnellwachsenden *M. balnei*, *paratuberculosis*, *ulcerans*, *avium*ähnlich 678 und 671 sowie dem *M. avium* und *bovis* besteht keine sehr enge Antigenverwandtschaft. Nur ausnahmsweise ist daher mit dem Vorkommen übergreifender Reaktionen bei Anwendung von Geflügeltuberkulin bei Tieren, die mit dem schnellwachsenden Mykobakterium infiziert sind, zu rechnen.

Bei mit schnellwachsenden atypischen Mykobakterien und einem scotochromogenen Stamm infizierten Meerschweinchen wurde in keinem Fall eine positive Reaktion gegenüber Rindertuberkulin beobachtet.
- 2) Die Antigenverwandtschaft zwischen den nicht schnellwachsenden atypischen Mykobakterien *M. balnei*, *paratuberculosis*, *ulcerans*, *avium*ähnlich 678 und 671 ist sehr eng. Mit dem Auftreten übergreifender Reaktionen ist daher in größerer Zahl zu rechnen. Bei Verwendung von Geflügeltuberkulin ist die Häufigkeit positiver Reaktionen bei Meerschweinchen, die mit *M. paratuberculosis*, *ulcerans* und *avium*ähnlich 678 und 671 infiziert worden sind, besonders groß. Bei Verwendung von Rindertuberkulin kommen positive Reaktionen bei diesen Infektionskeimen vereinzelt vor.
- 3) Um übergreifende Reaktionen festzustellen, ist die Zeit von 4 Wochen p.i. für die Vornahme des Intrakutantestes am günstigsten. Hört in der weiteren Zeit durch Vermeidung von Neuinfektionen der antigene Reiz auf, läßt die Reaktionsintensität nach.
- 4) Soweit Vergleiche zwischen Meerschweinchen und Rind überhaupt möglich sind, scheint beim Rind eine Abklärung durch atypische Mykobakterien bedingter positiver Reaktionen durch klinische Untersuchung, Bestandsanamnese und Simultanteste durchführbar zu sein. Die Verwendung von Rindertuberkulin, Geflügeltuberkulin und *M y c o i n* wird bei Vornahme des *S i m u l t a n* testes gute Dienste leisten.

9. Crow, H.E. u.a. A limited clinical, pathologic and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in the sputum.
Amer. Rev. Tbc. 75, 199 (1957)
10. Derbe, H. u.a. Infection of children by strains of tubercle bacilli initially resistant to streptomycin or isoniazid.
Amer. Rev. Tbc. 80, 326 (1959)
11. Dienhofer, K. Beurteilung der unspezifischen Tuberkulinreaktionen.
Wien. tierärztl. Mschr. 46, 790 (1959)
12. Edwards, L.B. a.
Palmer, C.E. Testing with Tuberculins prepared from atypical acid-fast organisms.
Amer. Rev. Tbc. 78, 314 (1958)
13. Edwards, L.B. u.
Palmer, C.E. Isolation of atypical mycobacteria from healthy persons.
Amer. Rev. Tbc. 80, 747 (1959)
14. Freerksen, E. Die sogenannten atypischen Mykobakterien.
Klin. Wschr. 38, 297 (1960)
15. Freerksen, E. u.
Lauterbach, D. Über den Simultantest bei der Diagnostik der Rindertuberkulose und seine Beeinträchtigung durch unterschiedliche aviäre Tuberkuline.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 67, 549 (1960)
16. Freerksen, E. u.
Lauterbach, D. Über die Auslösbarkeit von Tuberkulin-Reaktionen nach Verfütterung atypischer Mykobakterienstämme beim Rinde.
Zbl. Bakt. I. Orig., 180, 217 (1960)

17. Freerksen, E. u.a. Testung mit homologen und hetero-
logenen Tuberkulinen nach Sensibili-
sierung mit "atypischen" Mykobak-
terienstämmen.
Versuche am Meerschweinchen und
am Rind.
Jahresbericht Borstel, 5, 185 (1961)
18. Freerksen, E. u. zit. nach Freerksen, E. u.a.
Meissner, G. (1961) (17)
19. Fromm, G. u. Der mit offener Tuberkulose behaf-
Wiesmann, E. tete Mensch als Ansteckungsquelle
für Rind und Ziege.
Schweiz. Arch. Tierhk. 95, 69 (1953)
20. Gordon, R.E. u. Rapidly growing acid-fast bacteria.
Smith, M.M. J. Bact. 66, 41 (1953)
21. Gordon, R.E. u. Rapidly growing acid-fast bacilli.
Smith, M.M. J. Bact. 69, 502 (1955)
22. Green, H.H. Weybridge P.P.D. tuberculins.
Brit. Vet. J. 102, 267 (1946)
23. Hartwigk, H. u. Über die Variabilität von Myko-
Stottmeier, D. bakterien.
Zbl. Bakt. I. Orig. 189, 430 (1963)
24. Karlson, G. Nonspecific or cross-sensitivity
reactions to tuberculin in cattle.
Advances in Veterinary Science 7,
147 (1962)
25. Kendig, E.L. Unclassified mycobacteria-incidence
of infection and cause of a faulse-
positive tuberculin reaction.
Excerpta med. 16, S. 1003, Abstr.
4079 (1963)
26. Kudo, S. The virulence of saprophytic acid-
fast bacteria coated with oil or fat.
Excerpta medica 16, S. 430,
Abstr. 1734 (1963)

27. Kudo, S. The virulence of saprophytic acid-fast bacteria coated with oil or fat. *Excerpta medica* 16, S. 700
Abstr. 2798-99 (1963)
28. Kushner, S. u.a. *Mycobacterium fortuitum*: Bacteriological characteristics and pathogenicity for laboratory animals. *Amer. Rev. Tbc.* 76, 108 (1957)
29. Lauterbach, D. Abgrenzung der Tuberkulinreaktionen gegen aspezifische Reaktionen. *Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose*, 5, 1 (1953)
30. Lauterbach, D. Die Abgrenzung der Tuberkulinreaktionen gegen aspezifische Reaktionen. *Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose* 5, 89 (1953)
31. Lewis, G.A. u.a. Chronic pulmonary disease from atypical mycobacterial infections. *Amer. Rev. Tbc.* 80, 188 (1959)
32. Lewis, G.A. u.a. Clinical evaluation of 100 patients with chronic pulmonary disease due to or associated with atypical mycobacteria. *Amer. Rev. Tbc.* 78, 315 (1958)
33. Lind, A. A comparative serological study of *M. avium*, *M. ulcerans*, *M. balnei* and *M. marinum* by means of double diffusion-in-gel-methods. *Excerpta medica* 16, S. 1003,
Abstr. 4082 (1963)
34. Marvin, R. u.a. The classification and susceptibility to chemotherapeutic agents of chromogenic acid fast bacilli. *Amer. Rev. Tbc.* 76, 697 (1957)

35. Meissner, G. Vorkommen und Eigenschaften (bakteriologisch und tierexperimentell) von atypischen Mykobakterien. Jahresbericht Borstel 5, 408 (1961)
36. Meissner, G. Untersuchungen an atypischen Mykobakterien. - Vergleichende bakteriologische Untersuchungen zu ihrer Erkennung und Gruppeneinteilung. Beitr. Klin. Tuberk. 120, 377 (1959)
37. Meissner, G. Atypische Mykobakterien. III. Mitteilung. Aviäre und avium-ähnliche Stämme. Zbl. Bakt. I. Orig. 180, 510 (1960)
38. Meissner, G. Untersuchung an atypischen Mykobakterien. II. Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage ihrer Pathogenität und Virulenz. Beitr. Klin. Tuberk. 121, 365 (1959)
39. Messerli, W. Mögliche Ursachen der unspezifischen Reaktionen. Schweiz. Arch. Tierhk. 6, 287 (1954)
40. Meyn, A. u. Schliesser, Th. Über Spezifität und Leistungsfähigkeit der Tuberkulinprobe. Tierärztl. Umschau 15, 286 (1960)
41. Meyn, A. Über die intrakutane Tuberkulinprobe beim Rinde. Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose, 5, 17 (1953)
42. Meyn, A. Paratuberkulose Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose, 5, 121 (1953)
43. Meyn, A. Das Tuberkulin und die Tuberkulinreaktion Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose, 6, 139 (1954)

44. Meyn, A. Die Hühnertuberkulose und ihre Auswirkungen.
Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuber-
kulose und Brucellose, 14, 24 (1962)
45. Müller, H. Kann die Tuberkulinempfindlichkeit
auch durch apathogene Mykobakterien
erzeugt werden?
Vet.med.Diss. Gießen (1954)
46. Nassal, J. Experimentelle Untersuchungen über
die Isolierung, Differenzierung und
Variabilität der Tuberkulosebakterien.
Berlin u. Hamburg: Parey 1961
(Zbl. Vet.med. Beih. 2)
47. Ochi, Y. u. Studies on non-pathogenic acid-fast
Sato, H. bacilli. IV. Antigenic analysis with
the skin test in guinea pigs.
V. Classification.
Excerpta medica 16, S. 700
Abstr. 2800-2801 (1963)
48. Pollak, A. u. The cultural characteristics and
Buhler, B.V. animal pathogenicity of an atypical
acid-fast organism which causes human
disease.
Amer. Rev. Tbc. 71, 74 (1955)
49. Pongor, F. Examinations with Antigens made from
atypical acid-fast organisms.
Excerpta medica 16, S. 431
Abstr. 1735 (1963)
50. Ross, R.E. u. Mycobacterium fortuitum
Brancato, M.M. J. Bact. 78, 392 (1959)
51. Runyon, E.H. Source of scotochromogens.
Amer. Rev. Tbc. 80, 277 (1959)

52. Schaaf, J. u.
Beerwerth, W. Die allergische und serologische Diagnose der Paratuberkulose. Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose und Brucellose 12, 103 (1960)
53. Schaaf, J. Die Hautknotenkrankheit (Dermatitis nodosa, skin lesions) des Rindes. Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose 5, 133 (1953)
54. Schaaf, J. u.
Beerwerth, W. Reaktionen von Rindern auf Rinder-, Geflügel- und Paratuberkulin im Verlaufe der Dermatitis nodosa infectiosa. Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose und Brucellose 8, 103 (1956)
55. Schmidt, L.H. u.a. The pathogenicity of atypical chromogenic mycobacteria for the Rhesus monkey. Amer. Rev. Tbc. 75, 169 (1957)
56. Schuhwerk, G. Untersuchungen über die Tuberkulinempfindlichkeit von Kälbern nach Infektion mit sog. "atypischen" Mykobakterien. Vet. med. Diss. München (1962)
57. Seelemann, M. u.
Rackow, H. Weitere Versuche mit verschiedenen Tuberkulinen an Rindern. Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose 6, 149 (1954)
58. Seelemann, M. u.
Rackow, H. Über die Reaktionsstärke verschiedener Tuberkuline beim Rinde. Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose 5, 37 (1953)
59. Seelemann, M. u.
Rehm, W. Zur Frage der Anwendung von Tuberkulinen verschiedener Konzentration im Mono- und Simultantest. Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuberkulose und Brucellose 14, 35 (1962)

60. Soejima, R. Studies on several mycobacteria isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Kumamoto. *Excerpta medica* 16, S. 701
Abstr. 2803 (1963)
61. Stöckl, W. u. Über die Antigenstruktur der
Mathois, H. Mykobakterien.
Wien. tierärztl. Mschr. 15, 151 (1964)
62. Stöckl, W. u. Charakterisierung der aus Schweine-
Mathois, H. lymphknoten isolierten säurefesten
Keime als atypische chromogene Myko-
bakterien.
Mhefte Tierhk. Sondert. Rindertuber-
kulose und Brucellose 11, 73 (1959)
63. Tarshis, S. u. Chromogenic acid-fast bacilli from
Arthur, W. human sources. "Hypersensitivity
studies".
Amer. Rev. Tbc. 65, 302 (1952)
64. Tarshis, S. u.a. Chromogenic acid-fast from human
sources. IV. In vitro response to a
number of antimicrobial agents on
glycerol-blood agar medium.
Amer. Rev. Tbc. 72, 119 (1955)
65. Tarshis, S. u. Chromogenic acid-fast bacilli from
Frisch, A.W. human sources. II. Pathogenic studies.
Amer. Rev. Tbc. 65, 289 (1952)
66. Wells, A.Q. u.a. Mycobacterium fortuitum.
Amer. Rev. Tbc. 72, 53 (1955)
67. Wilson, C.G. u. The clinical incidence of acid-fast
Morten, D.E. bacilli nonpathogenic for guinea pigs.
Amer. Rev. Tbc. 73, 351 (1956)
68. Wolinsky, E. u.a. Atypical chromogenic mycobacteria
associated with pulmonary disease.
Amer. Rev. Tbc. 75, 180 (1957)

69. Wolinsky, E. u.a. Drug susceptibilities of 20
"atypical" as compared with
selected strains of mycobacteria.
Amer. Rev. Tbc. 76, 497 (1957)
70. Wood, E.L. u.a. Human infection with "yellow"
acid-fast bacillus.
Amer. Rev. Tbc. 73, 917 (1956)

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof.
Dr. H. HARTWIGK für die Überlassung des Themas und
der freundlichen Unterstützung bei der Durchführung
meiner Arbeit danken.

Ich möchte ebenso den übrigen Angehörigen des Institutes
für Veterinärhygiene danken, die mir stets hilfsbereit
entgegenkamen.

Lebenslauf

Am 5. 1. 1930 wurde ich, Abdel Monem El - A h w a l , in M a n s o u r a h (Ägypten) geboren. Nach neunjährigem Schulbesuch (Volks- und höhere Schule) studierte ich in Kairo 5 Jahre an der veterinärmedizinischen Fakultät. Ich beendete mein Studium im Mai 1952 mit der Abschlußprüfung, die ich mit "Gut" bestand.

Von 1952-1956 arbeitete ich als Tierarzt an der Veterinär-schule in Damaskus. Dann arbeitete ich ein Jahr (1957) als Tierarzt in Ägypten. Das "High Institute of Public Health" in Alexandria V.A.R. besuchte ich von 1957-1959. Mein Studium beendete ich als "Master of Public Health" mit dem Prädikat "Mit Auszeichnung". Von 1959-61 war ich in S c h e b i n El - K o u m , Lattakia, Alepo, und von 1961-63 in S e r s El - L i a n an dem Veterinär-Ausbildungs-Centre als Tierarzt tätig.

1962 wurde ich von der Veterinärbehörde in V.A.R. für eine Spezialausbildung auf dem Gebiet der Tuberkulosebekämpfung, und zwar in Deutschland, vorgesehen.

Zur Erlernung der deutschen Sprache nahm ich an 2 Deutsch-Kursen (März 1963-August 1963) am Goethe-Institut Berlin teil. Vor Aufnahme meiner Doktorarbeit belegte ich an der Freien Universität Berlin 2 Semester Vorlesungen und nahm außerdem am Institut für Veterinär-Hygiene an einem Praktikum über Differenzierung von Mykobakterien teil.

